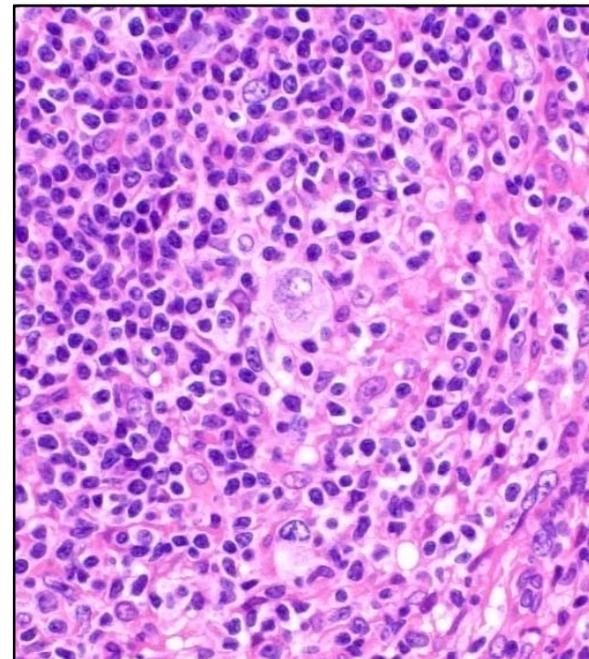


悪性リンパ腫

～多彩な病態を示す造血器腫瘍～
—節外性リンパ腫を中心に—

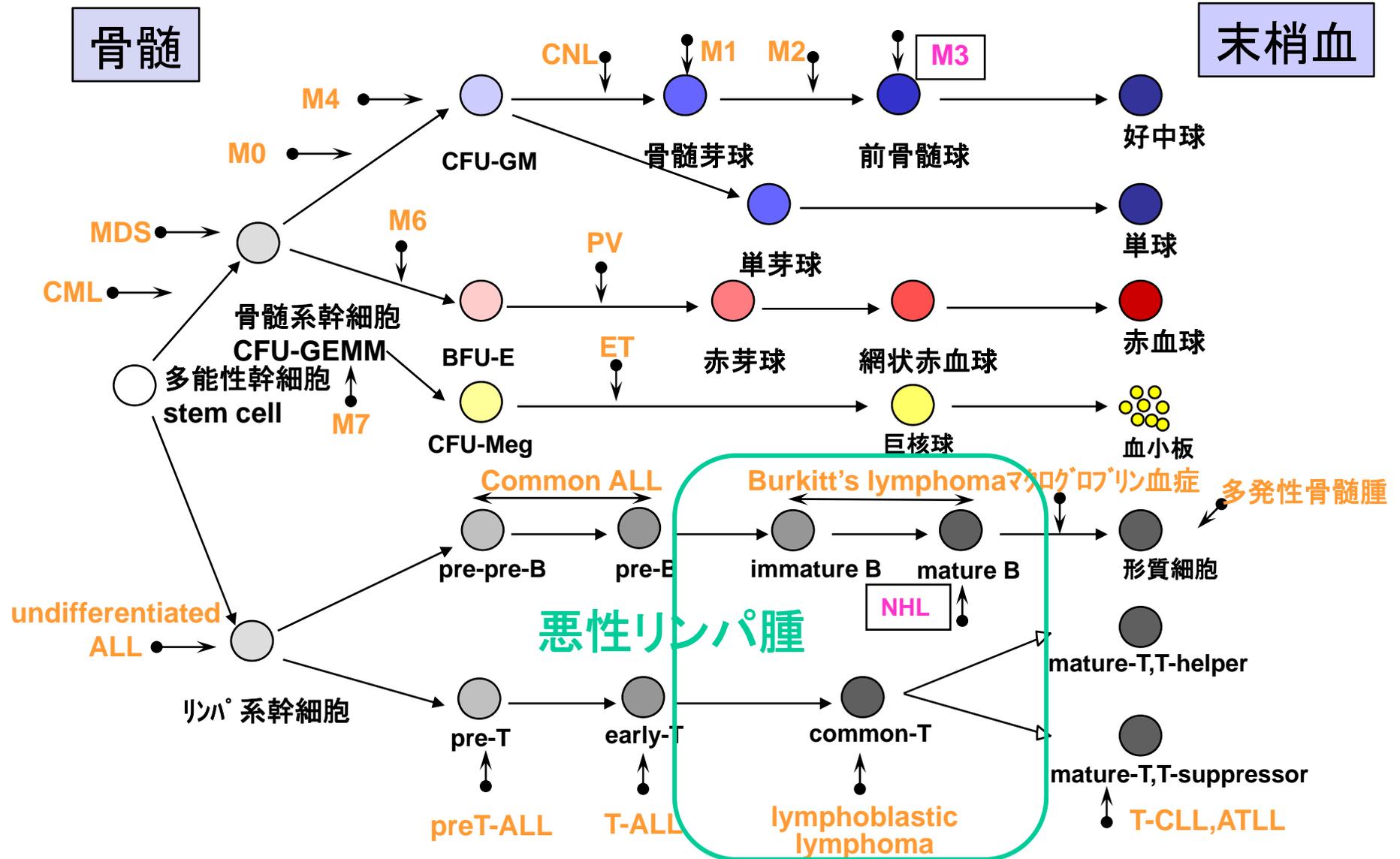


広島市立広島市民病院 内科(血液)
野田 昌昭

悪性リンパ腫とは？

- 白血球の中のリンパ球ががん化した悪性腫瘍で、リンパ節が腫れたり腫瘍ができる病気。
- リンパ系組織は、リンパ節、胸腺、脾臓、扁桃腺などの組織・臓器と、リンパ節をつなぐリンパ管やリンパ液から成る。免疫に重要。
- 日本で1年間に約1万人の新規発症を認め、年々増加傾向にある。

血球の分化と造血器腫瘍



悪性リンパ腫の種類

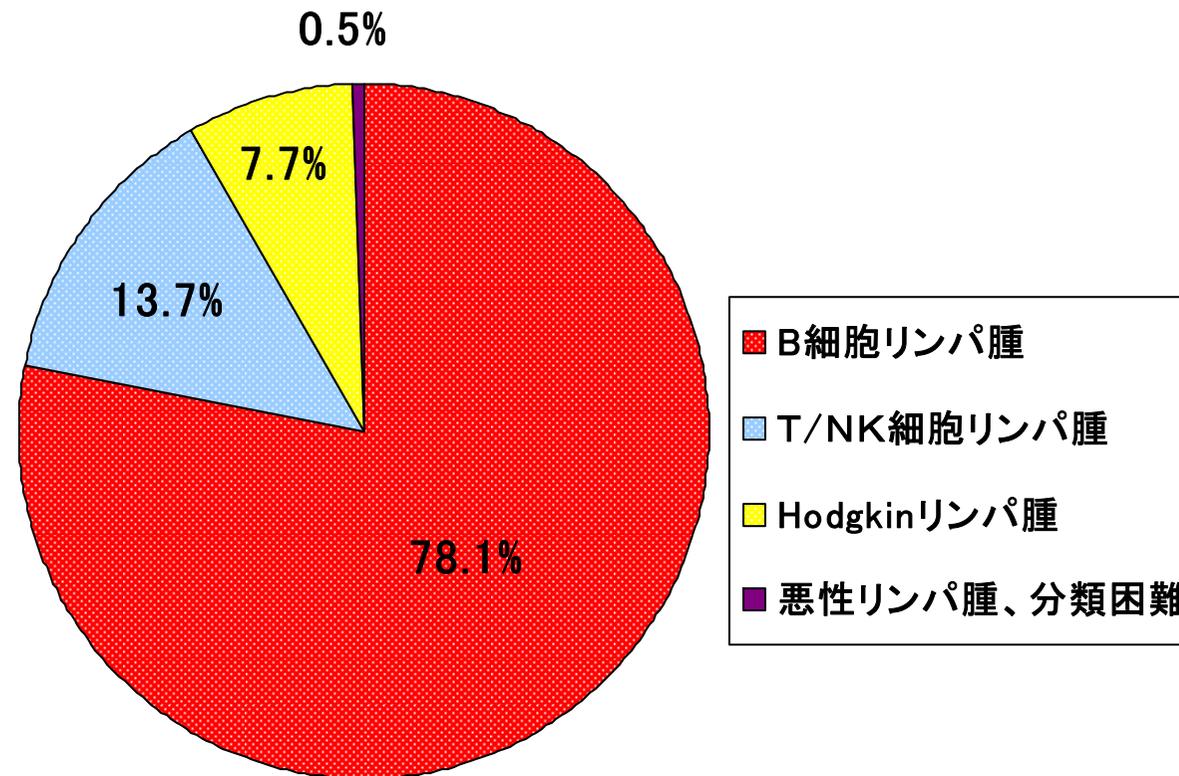
1. 病理組織学的分類

形態学的特徴、細胞系質的特徴(B細胞性、T細胞性、NK細胞性)、染色体・遺伝子情報などをもとに分類

2. 進行のスピードによる分類

週単位～年単位

悪性リンパ腫の病型分布



WHO分類(第4版)によるリンパ系腫瘍の分類

前駆リンパ球性腫瘍

- 1)Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫, NOS
- 2)Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫, 特定の遺伝子異常を有する
- 3)Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫

成熟B細胞腫瘍

- 1)慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
- 2)B細胞性前リンパ球性白血病
- 3)脾辺縁帯リンパ腫
- 4)ヘアリー細胞白血病
- 5)脾B細胞性リンパ腫/白血病, 分類不能
- 6)リンパ形質細胞性リンパ腫
- 7)重鎖病
- 8)形質細胞腫瘍
- 9)粘膜関連濾胞辺縁帯リンパ腫(MALT lymphoma)
- 10)節性濾胞辺縁帯リンパ腫
- 11)濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma)
- 12)原発性皮膚濾胞中心リンパ腫
- 13)マントル細胞リンパ腫
- 14)びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)
- 15)慢性炎症関連DLBCL
- 16)Lymphomatoid granulomatosis
- 17)縦隔(胸腺)原発大細胞型B細胞性リンパ腫
- 18)血管内大細胞型B細胞性リンパ腫(IVLBCL)
- 19)ALK陽性大型B細胞リンパ腫
- 20)形質芽球性リンパ腫
- 21)HHV8関連多中心性キャスルマン病に生じる大細胞型B細胞性リンパ腫
- 22)原発性滲出リンパ腫
- 23)バーキットリンパ腫

成熟T細胞・NK細胞腫瘍

- 1)T細胞性前リンパ球白血病
- 2)T細胞性LGL白血病
- 3)慢性NK細胞増加症
- 4)アグレッシブNK細胞白血病
- 5)小児EBV陽性T細胞性リンパ球増殖症
- 6)成人T細胞白血病/リンパ腫
- 7)節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型
- 8)腸管症関連T細胞リンパ腫
- 9)肝脾T細胞リンパ腫
- 10)皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫
- 11)菌状息肉症
- 12)セザリー症候群
- 13)原発性皮膚CD30陽性T細胞増殖性疾患
- 14)皮膚原発末梢T細胞性リンパ腫, まれな亜型
- 15)末梢性T細胞性リンパ腫, NOS
- 16)血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫
- 17)未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性
- 18)未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性

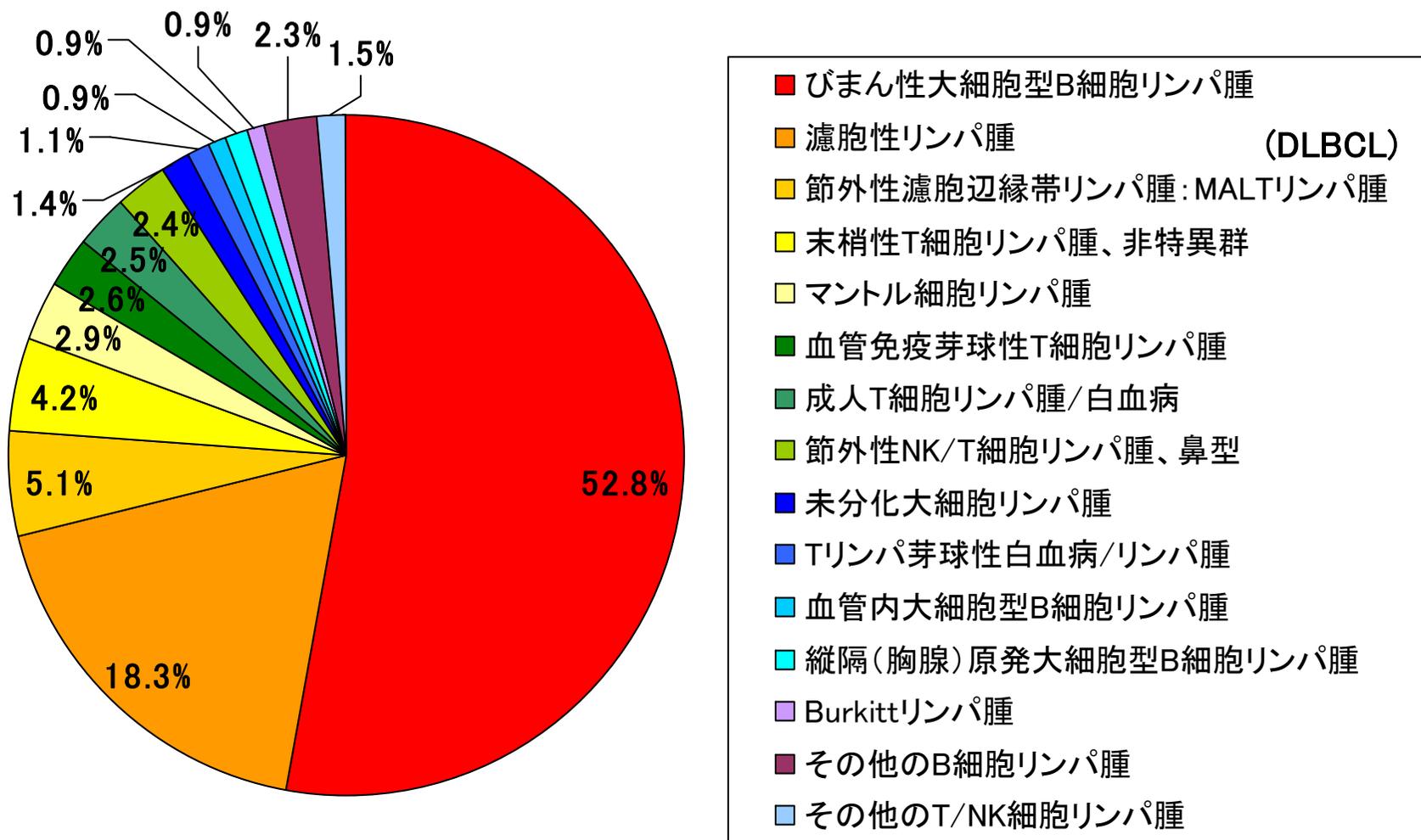
Hodgkinリンパ腫

- 1)結節性リンパ球優位型Hodgkinリンパ腫
- 2)古典的Hodgkinリンパ腫

免疫不全関連リンパ増殖性疾患

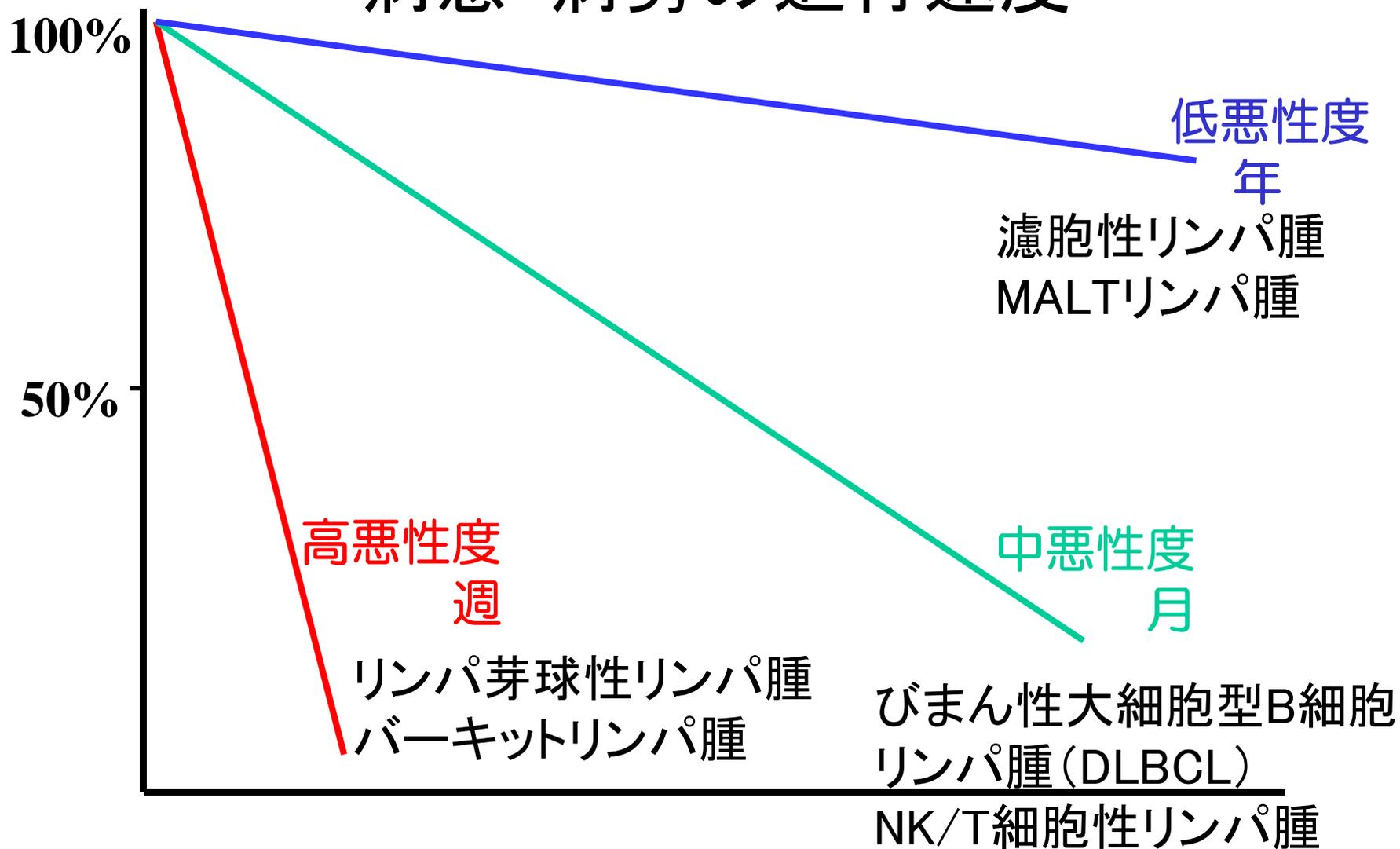
- 1)原発性免疫異常症関連リンパ増殖性疾患
- 2)HIV感染関連リンパ腫
- 3)移植後リンパ増殖性疾患
- 4)他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患

非ホジキンリンパ腫の病理組織亜型分布



進行スピードによる分類

病態・病勢の進行速度

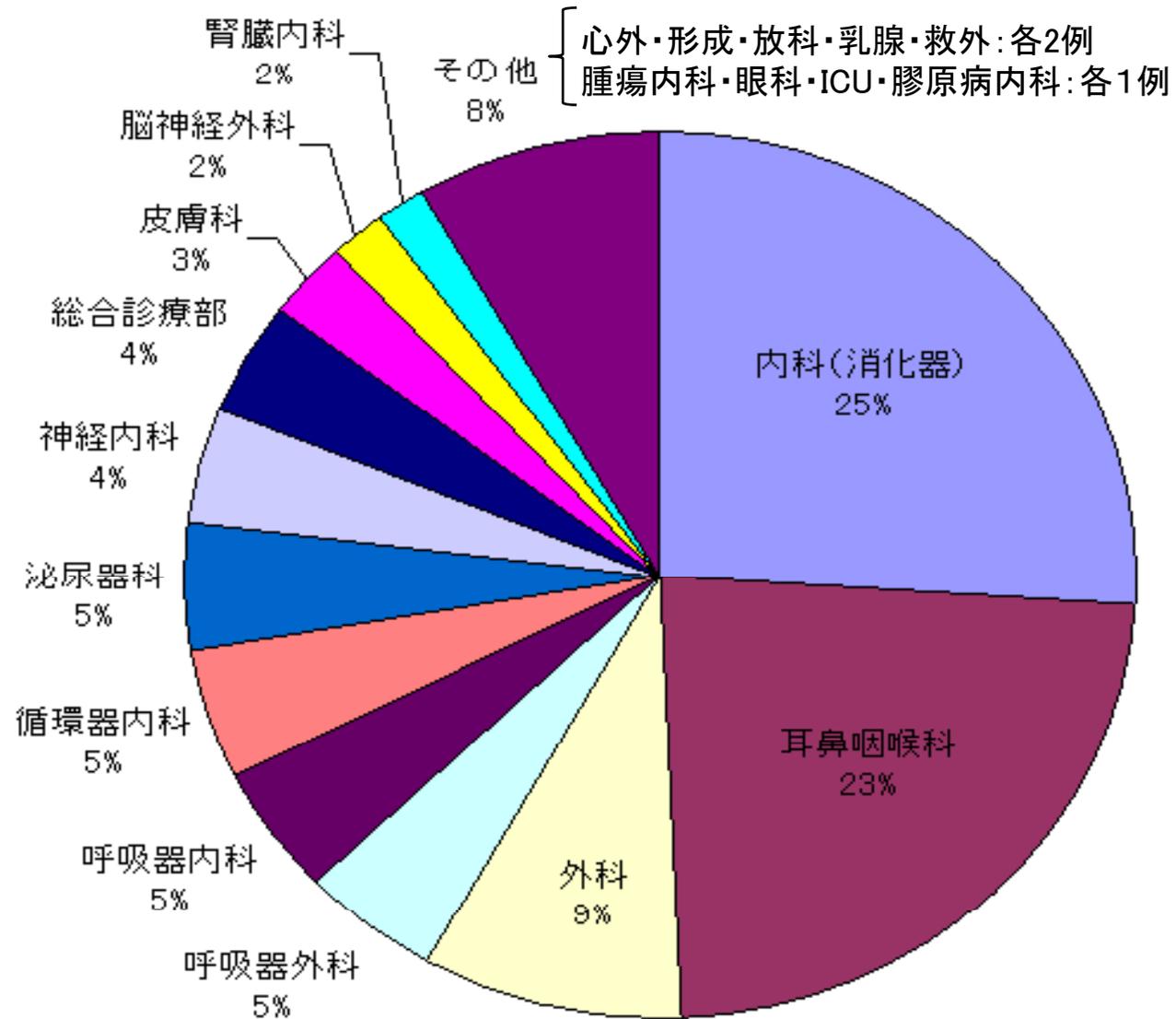


悪性リンパ腫の発生部位はリンパ節が多いが、全身のあらゆる臓器からも発生する。

→患者は様々な科を受診する。

当科 悪性リンパ腫 紹介元

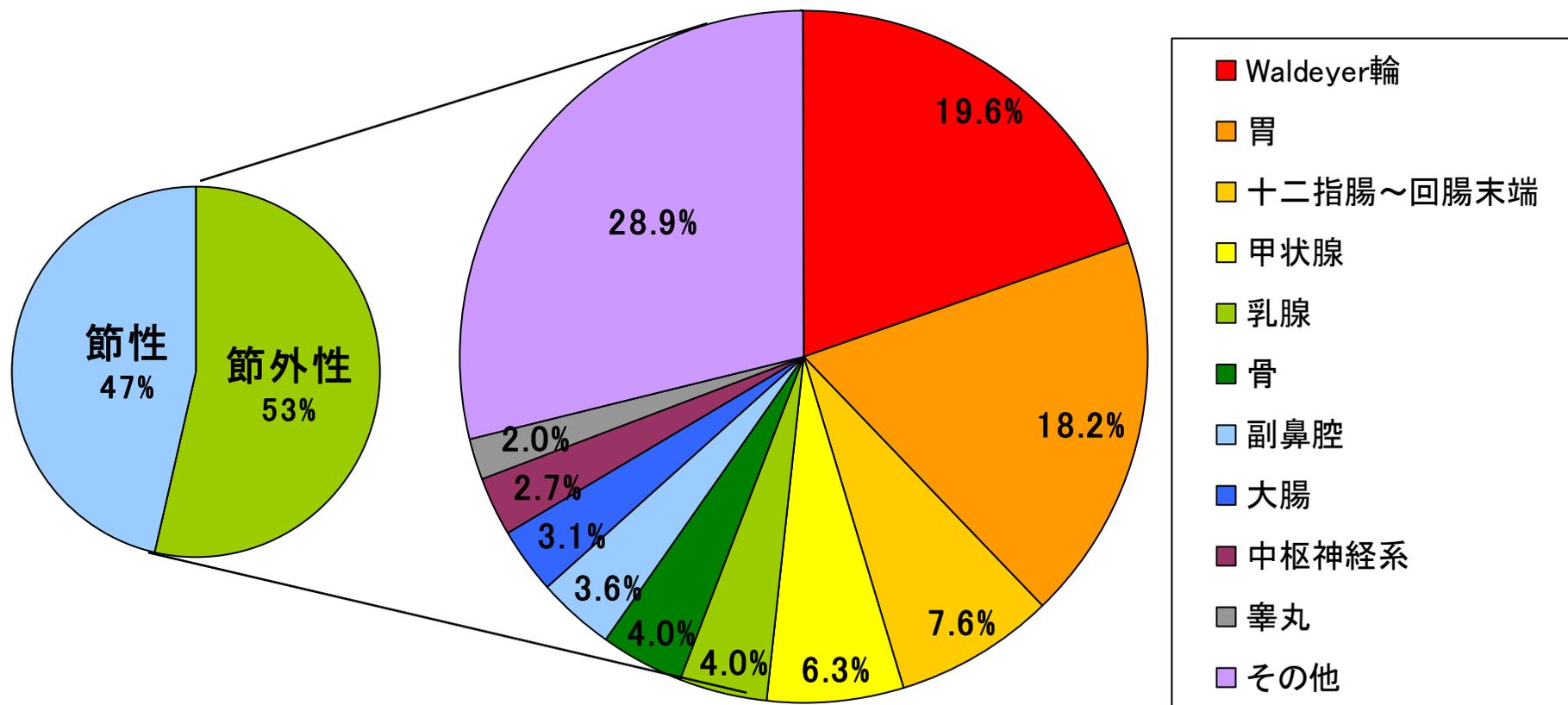
(2010年1月～2012年12月)



節外性リンパ腫

- リンパ節以外から発生する悪性リンパ腫
- 発生部位により、それぞれに特異的な組織型・臨床的特徴・進展様式・治療戦略があるため、対応の仕方が異なる。

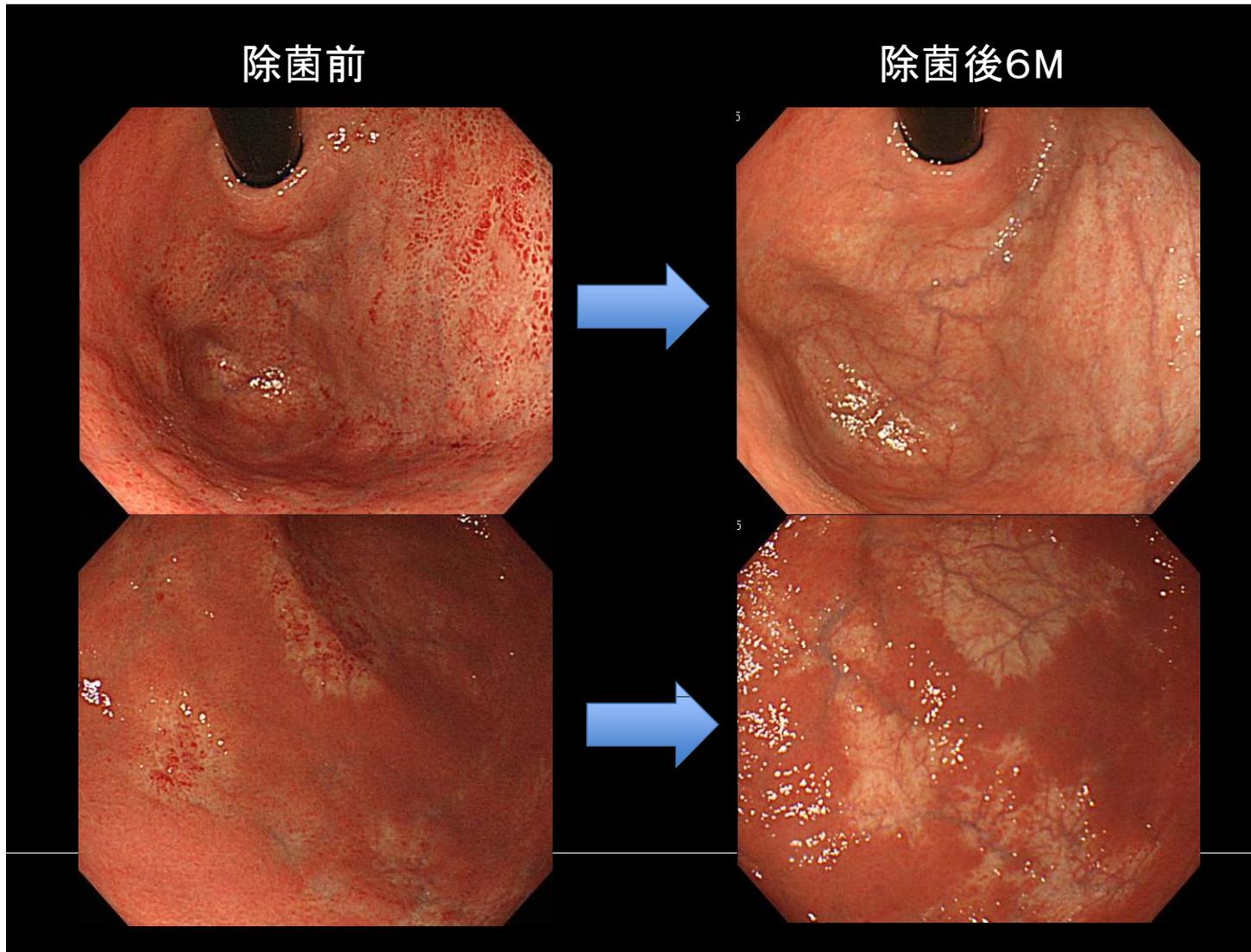
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の 原発/主病変想定部位、 主な節外部位とその頻度



消化管リンパ腫（B細胞性）

- 消化管には、部位によってさまざまな病理組織型のリンパ腫が発生。
- 多く(60～75%)が胃に発生し、ほとんどがMALTリンパ腫とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。
- 消化管原発腫瘍の3～4%を占め、節外性リンパ腫の30～40%である。

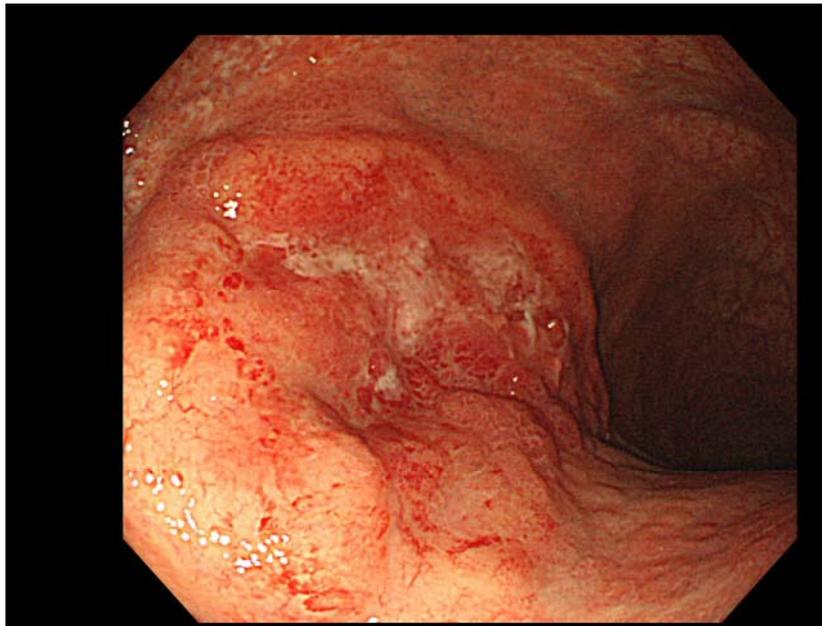
胃MALTリンパ腫



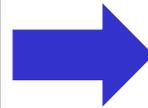
消化器内科より

78歳女性 胃部不快感

DLBCL



診断時



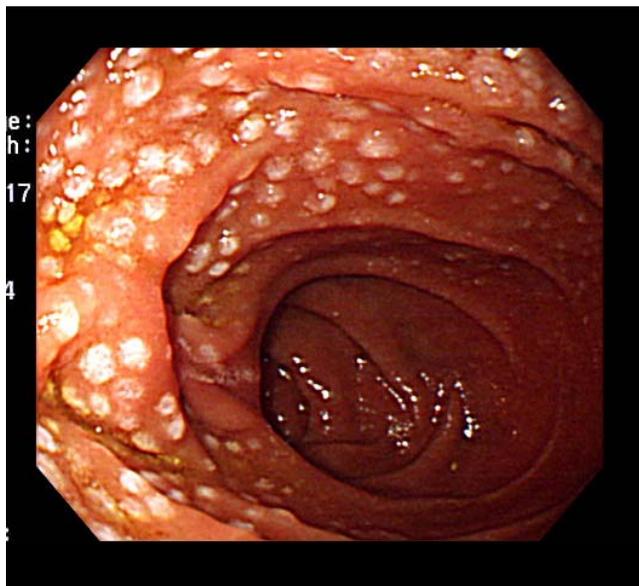
治療(化学療法+RT)後

胃リンパ腫

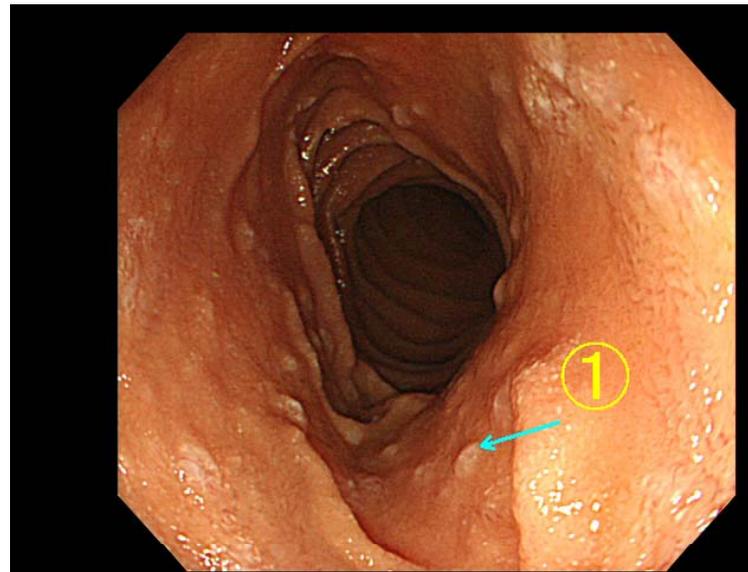
- ・ 消化管原発リンパ腫の約60～75%を占め、全胃腫瘍の4～8%である。
- ・ 多くはMALTリンパ腫とDLBCLである。
- ・ MALTリンパ腫：ほとんどの場合、*H.pylori*感染が関与。*H.pylori*除菌療法の完全奏功割合は約80%と報告されている。除菌抵抗例に対して放射線療法が一般的に行われる。
- ・ DLBCL：治療は化学療法±放射線療法。外科的治療は出血・穿孔などの合併症例に限られる。

十二指腸 濾胞性リンパ腫

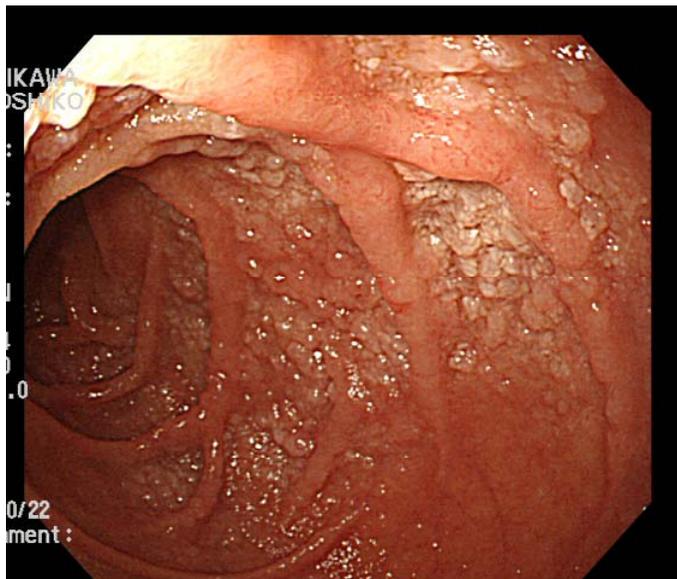
症例1



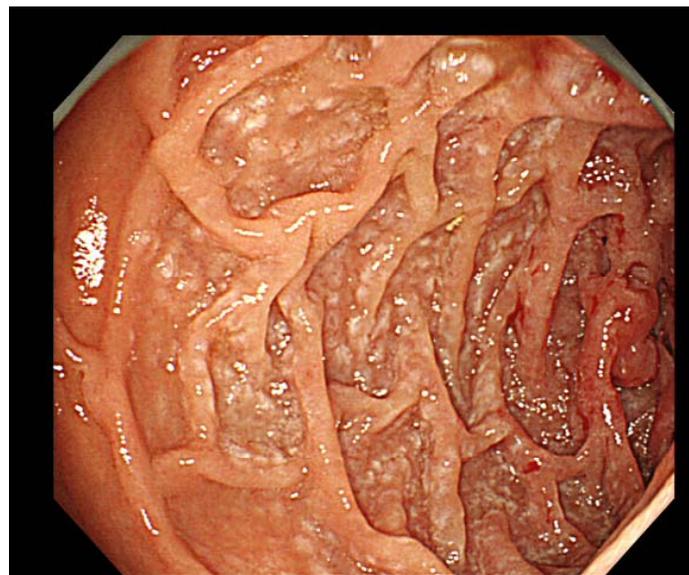
症例2



症例3



症例4

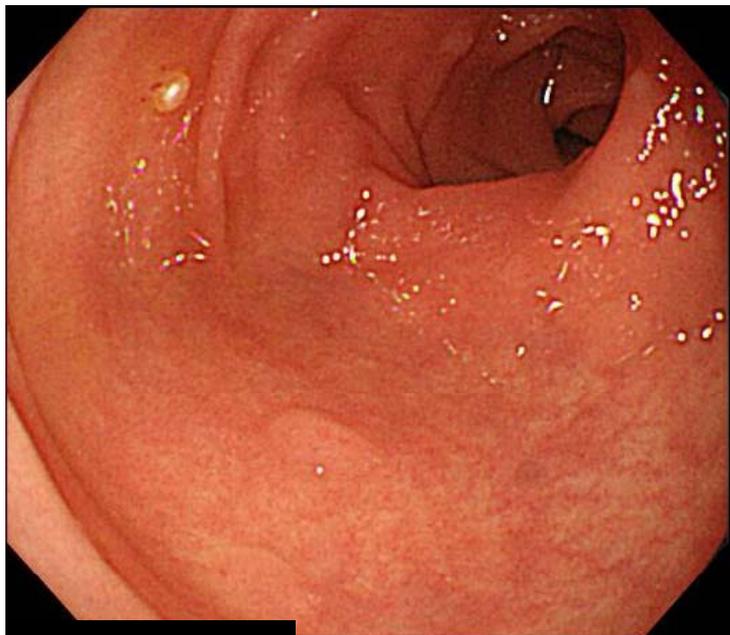


十二指腸リンパ腫

- ・ 腸管原発濾胞性リンパ腫がWHO分類第4版で濾胞性リンパ腫の一亜型として新たな疾患単位として認められた。その多くが十二指腸原発である。最近、報告数が急速に増えている。
- ・ 特徴的な症状を示さず、そのほとんどは消化管内視鏡によって偶然発見されることが多い。
- ・ 治療方針は確立していない。予後は良好である。

大腸MALTリンパ腫

72歳女性 腹痛

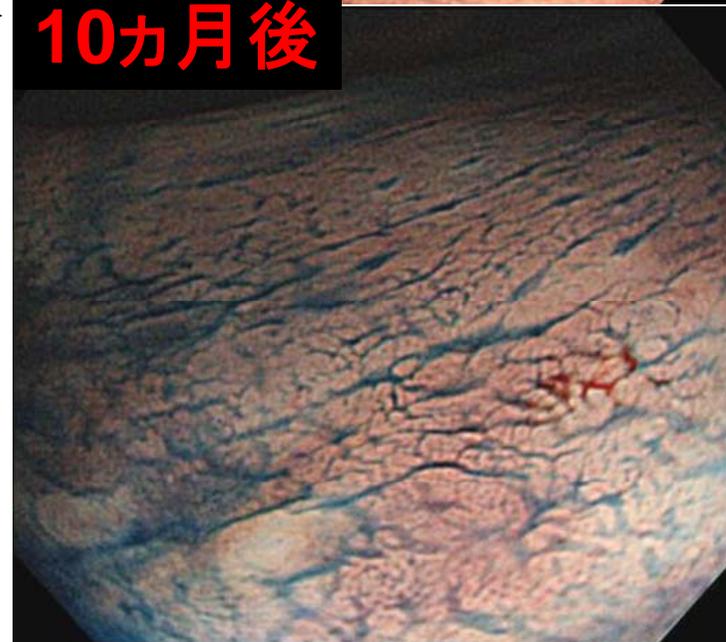
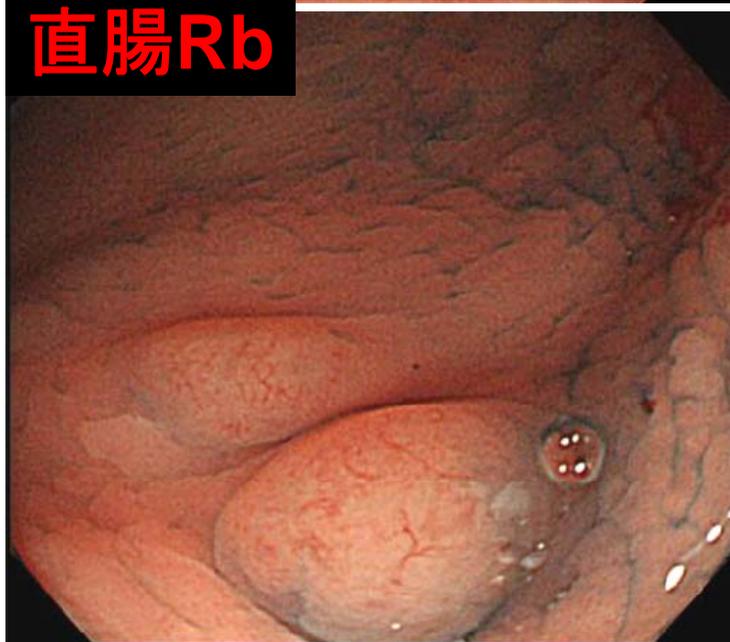


直腸Rb

除菌成功



10ヵ月後

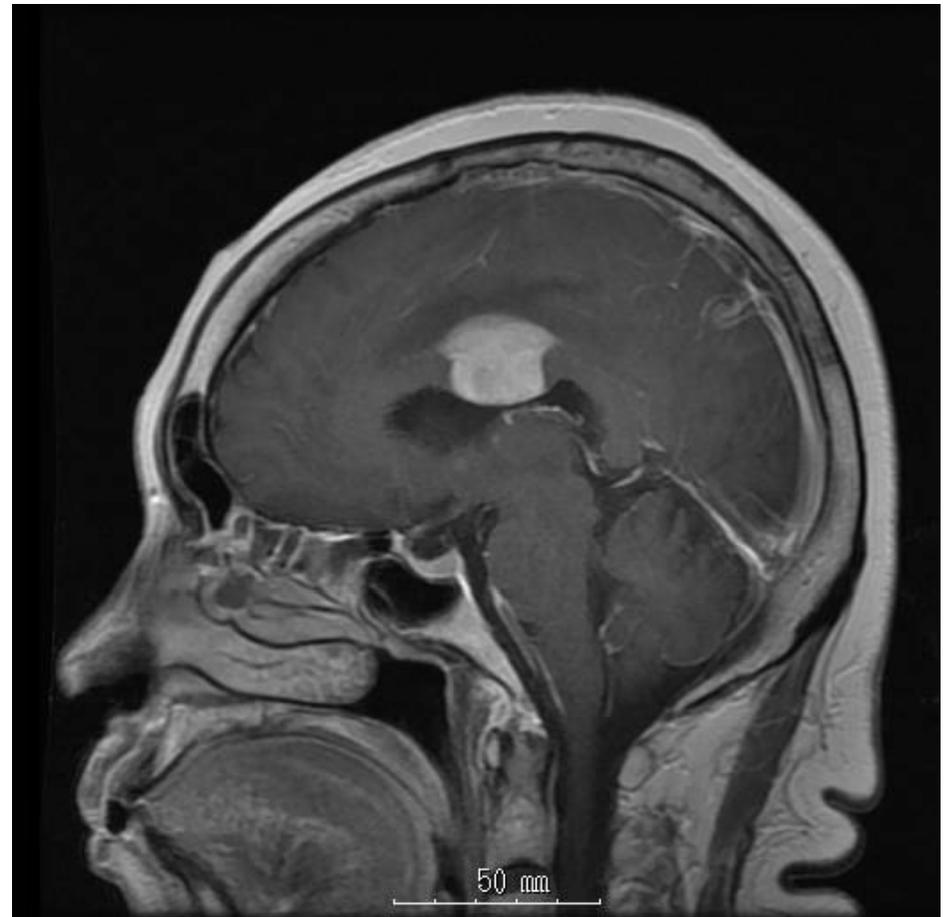
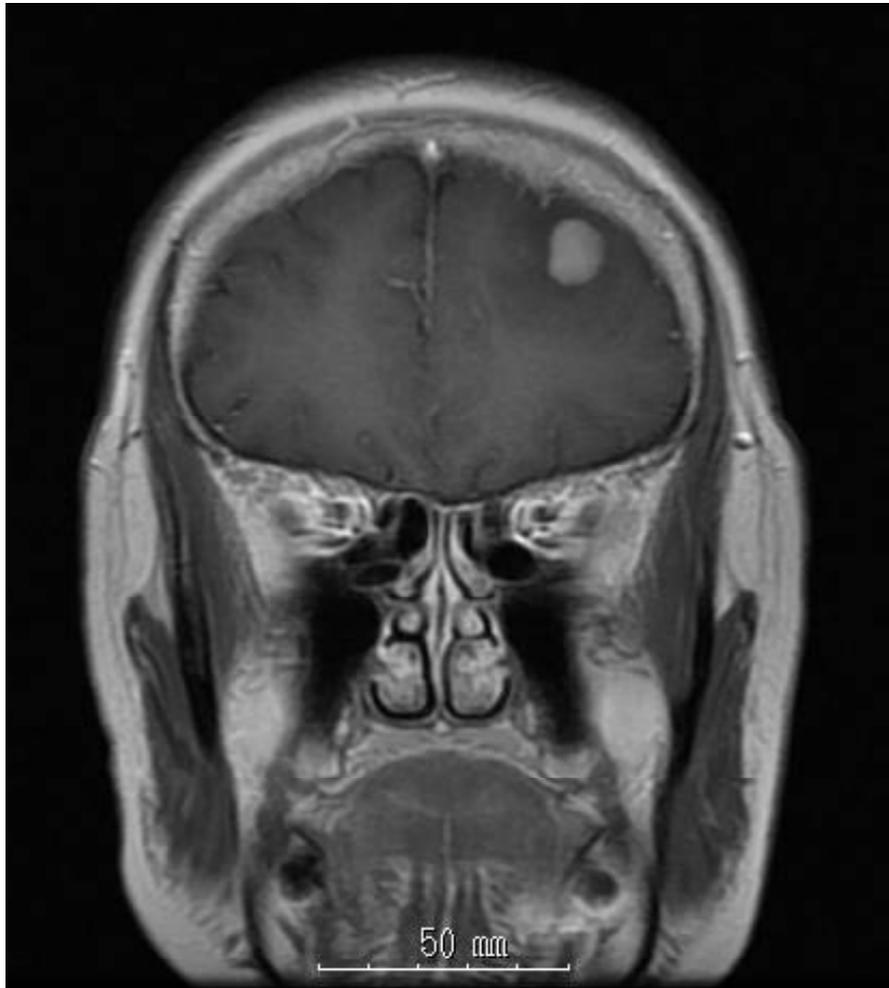


結腸・直腸リンパ腫

- ・ 大腸腫瘍の0.2～0.6%、消化管原発リンパ腫の約10～20%を占める。
- ・ ほとんどがB細胞性リンパ腫で、DLBCL、マントル細胞リンパ腫などが多い。
- ・ 治療は化学療法±放射線療法が一般的だが、通過障害が強い場合などは外科的切除後に化学療法が行われる場合もある。
- ・ 頻度は少ないが、MALTリンパ腫も認める。確立した治療法はないが、*H.pylori*除菌療法が（感染の有無にかかわらず）有効であったとする報告も散見される。

脳外科より

69歳女性 めまい



DLBCL

中枢神経系(CNS)原発 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

- 原発性脳腫瘍の約2～3%。
- 全非ホジキンリンパ腫の1%以下、節外性リンパ腫の2～4%を占める。
- CNSには血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)があるため、一般的なリンパ腫に対する治療戦略とは異なる。
- 治療として、高用量Methotrexate療法や全脳照射などがある。

眼科より

71歳男性 右眼結膜部腫瘍



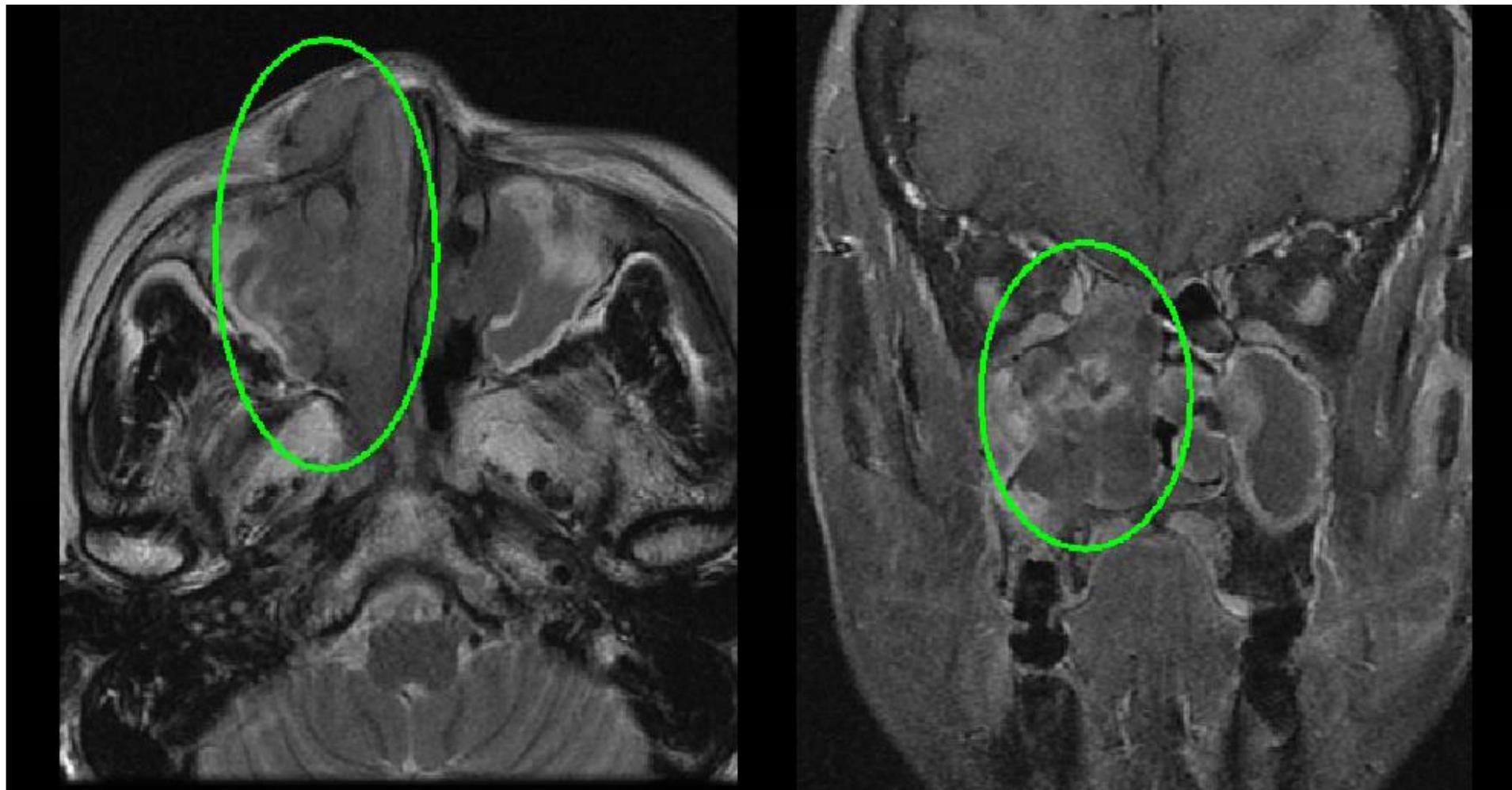
MALTリンパ腫

眼付属器リンパ腫

- ・ 眼窩腫瘍の約10%、リンパ腫全体の約1～2%を占める。
- ・ 多くがMALTリンパ腫である(約80～90%)。
- ・ 眼付属器MALTリンパ腫の多くが限局期であり、放射線療法が広く行われている。長期予後は良好である。

耳鼻科より

58歳女性 鼻閉、右鼻根部腫脹



節外性NK/T細胞リンパ腫（鼻型）

節外性NK/T細胞リンパ腫（鼻型） （ENKL）

- ・ 東アジアおよび中南米に多く、欧米に少ない。本邦では全悪性リンパ腫の2～3%。
- ・ 鼻腔・鼻咽頭・副鼻腔・口蓋などの上気道に好発するが、約2/3が鼻腔に生じる。著明な壊死を伴う。
- ・ ほぼ全例でEBウイルスが関連している。
- ・ CHOP療法は効きにくい。

耳鼻科より

47歳女性 甲状腺腫脹



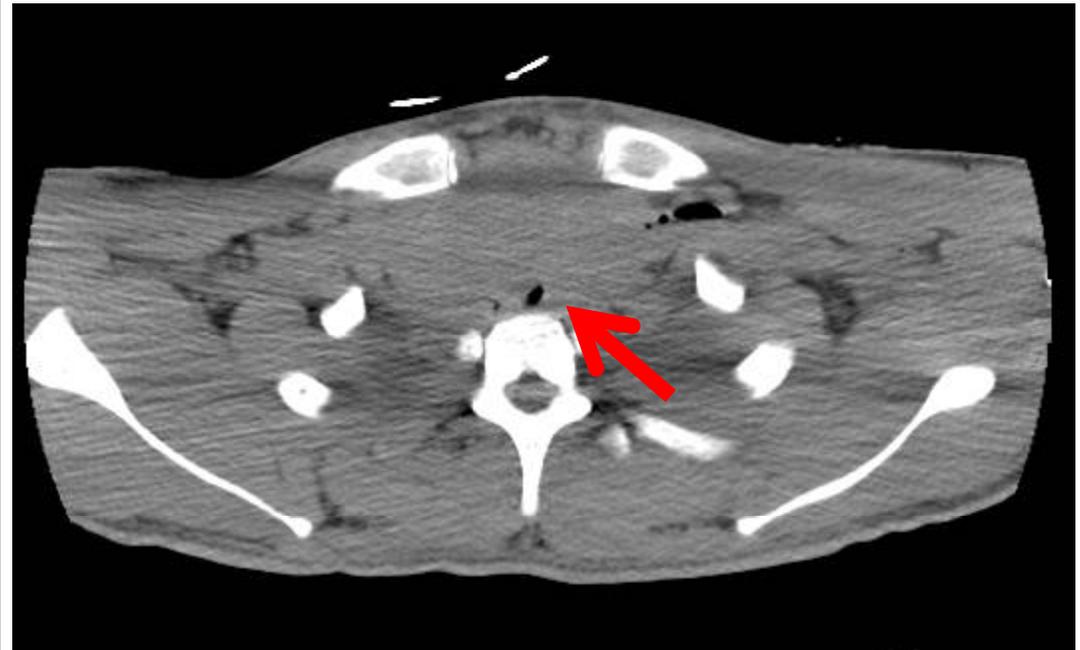
DLBCL

甲状腺原発リンパ腫

- ・ 非ホジキンリンパ腫の約3%、甲状腺悪性腫瘍の約5%の頻度である。DLBCLの頻度が高いが、MALTリンパ腫も15～30%に認められる。
- ・ 甲状腺腫瘍で発症し、橋本病を合併していることが多い。
- ・ 治療は化学療法±領域放射線照射が行われる。(MALTリンパ腫の場合は領域放射線照射を行うことが多い。)

ICU (呼吸器内科) より

18歳男性 心肺停止



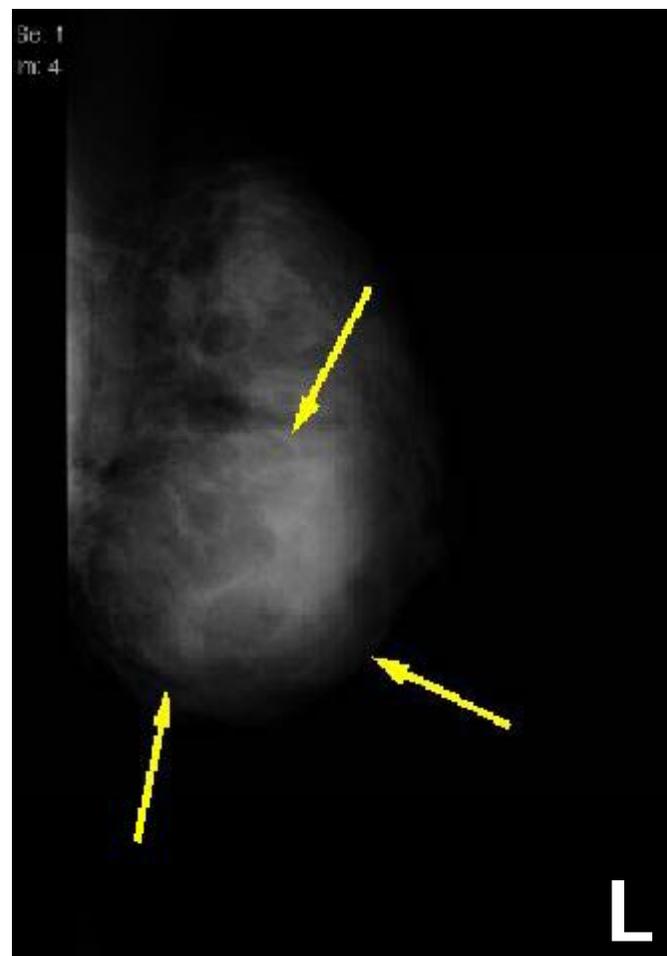
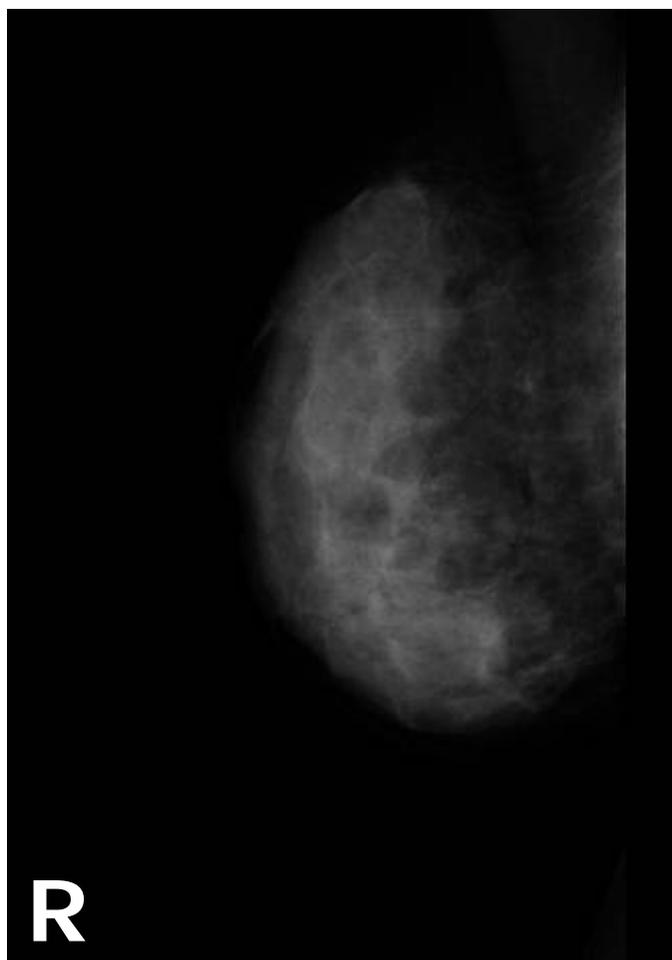
Bリンパ芽球性リンパ腫

縦隔のリンパ腫

- 縦隔：胸膜によって左右の肺の間に隔てられた部分。心臓・大血管・気管・食道・胸腺・リンパ節・神経節などの臓器が存在する。
- 縦隔腫瘍のうち、悪性リンパ腫は約5%を占める。前縦隔巨大腫瘤などを呈し、急速に増大し呼吸困難、咳嗽、嚥下障害、上大静脈症候群を認めることがある。
- 悪性リンパ腫としては、DLBCL、リンパ芽球性リンパ腫、ホジキンリンパ腫などがある。

乳腺外科より

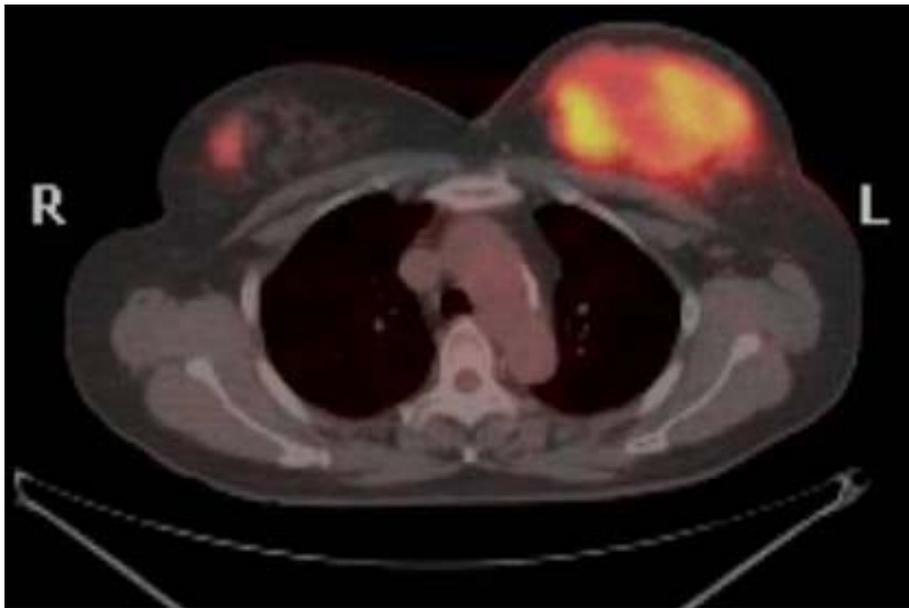
52歳女性 左乳房のしこり



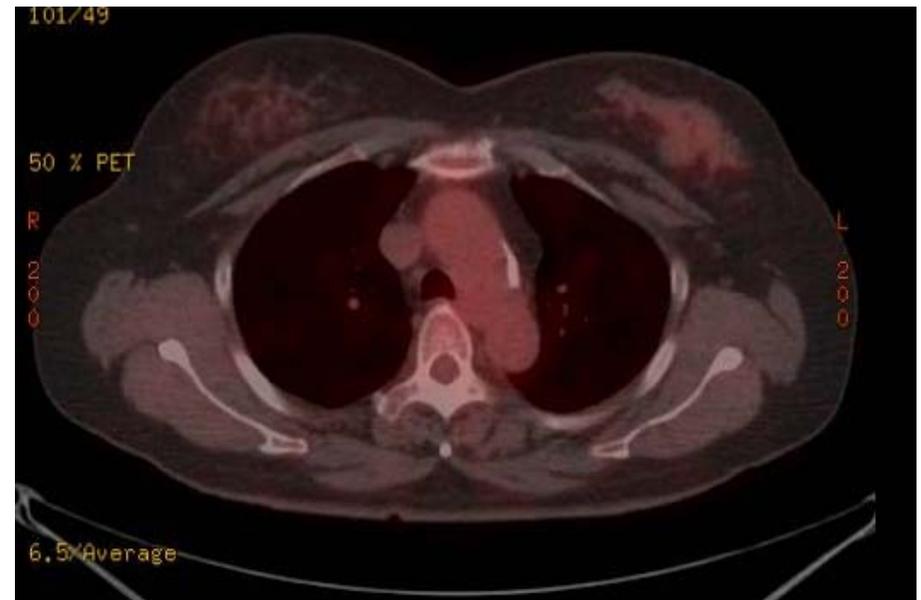
マンモグラフィー: 左乳房に円形・高濃度・境界明瞭で石灰化を伴わない腫瘤像を認める

DLBCL

PET/CT検査



入院時



化学療法6コース終了時

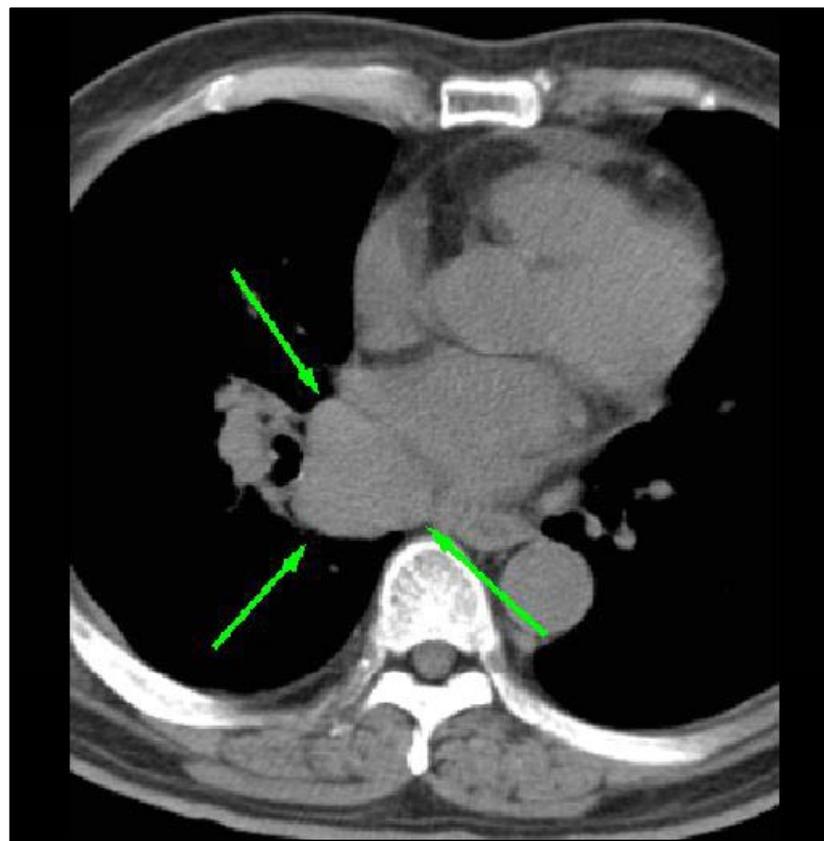
乳腺リンパ腫

- ・ 乳腺腫瘍の0.5～1%、節外性リンパ腫の1～2%である。
- ・ ほとんどがB細胞性リンパ腫であり、その多くはDLBCL(50～70%)、MALTリンパ腫(15～40%)である。
- ・ ほとんどが女性に発症するが、男性の報告例もある。
- ・ 乳房の腫瘤触知や腋窩リンパ節触知で発見されることが多いが、最近は検診で発見されることもある。
- ・ 乳腺原発DLBCLの治療は化学療法±放射線療法が一般的に行われている。
- ・ 中枢神経系の再発が高頻度という報告もある。

呼吸器内科より

68歳男性 胸水貯留

初期診断：肺癌



DLBCL



入院時



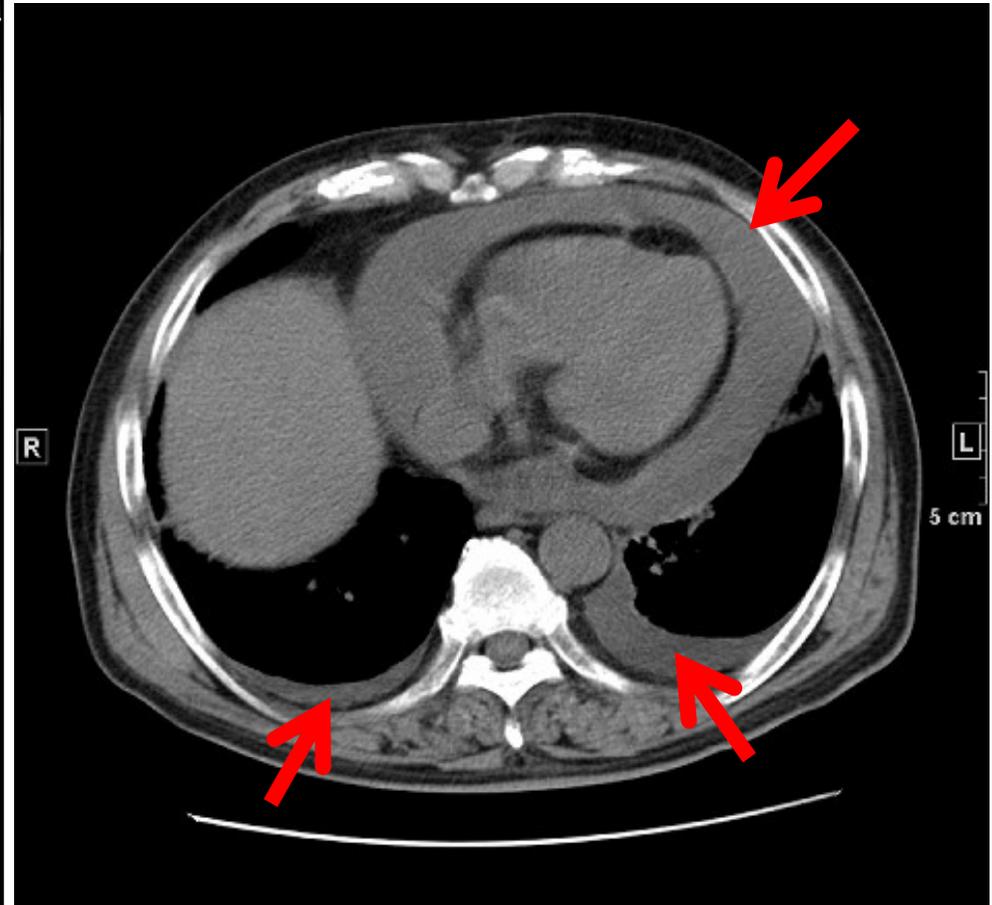
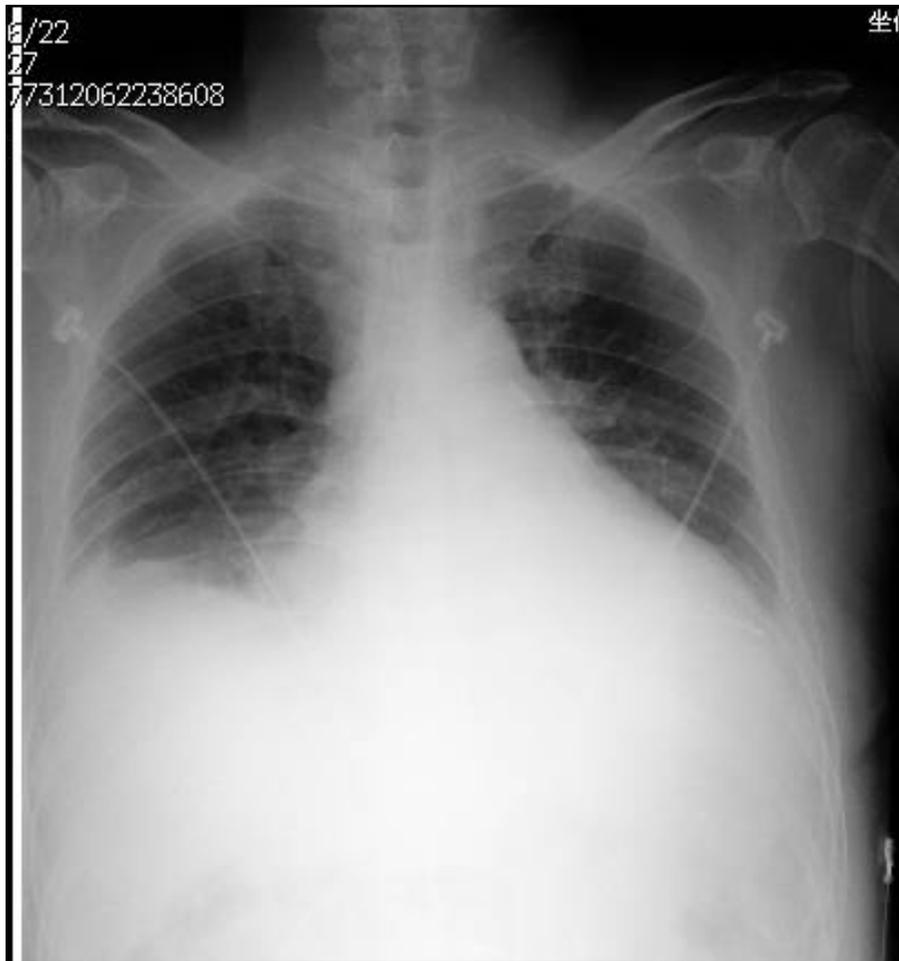
化学療法1コース施行後

肺リンパ腫

- ・ 悪性リンパ腫が続発性に肺に浸潤する頻度は25%～40%であるが、肺に原発する悪性リンパ腫は非常に稀である。肺原発リンパ腫は非ホジキンリンパ腫の1%以下で、また肺の全悪性腫瘍の0.5～1%と推定されている。
- ・ 病理組織学的に、多くはMALTリンパ腫であるが不均一な亜型の集団である。

循環器内科より

81歳男性 下腿浮腫、労作時息切れ(心嚢水・胸水貯留)



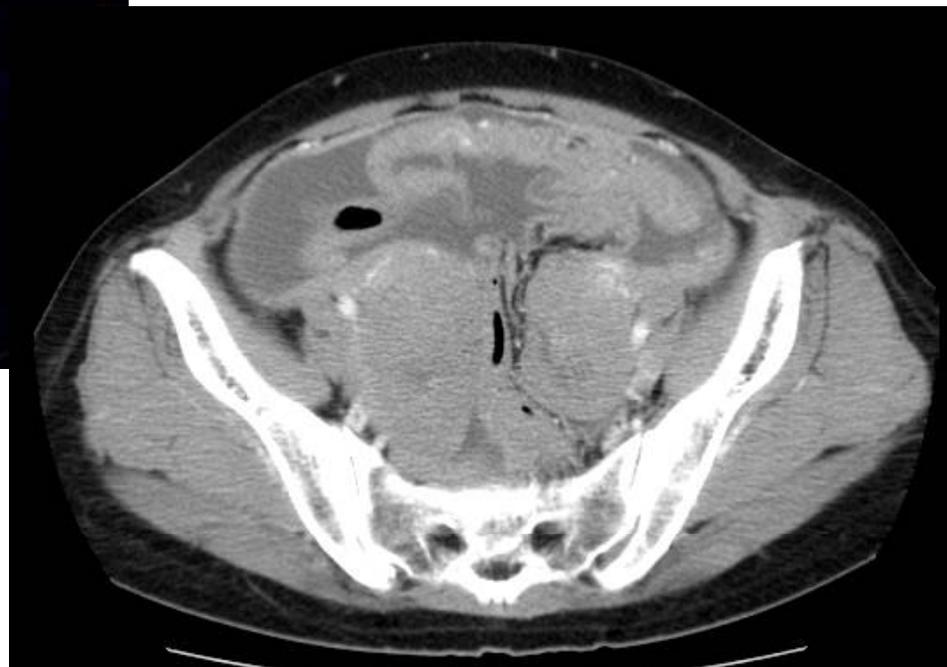
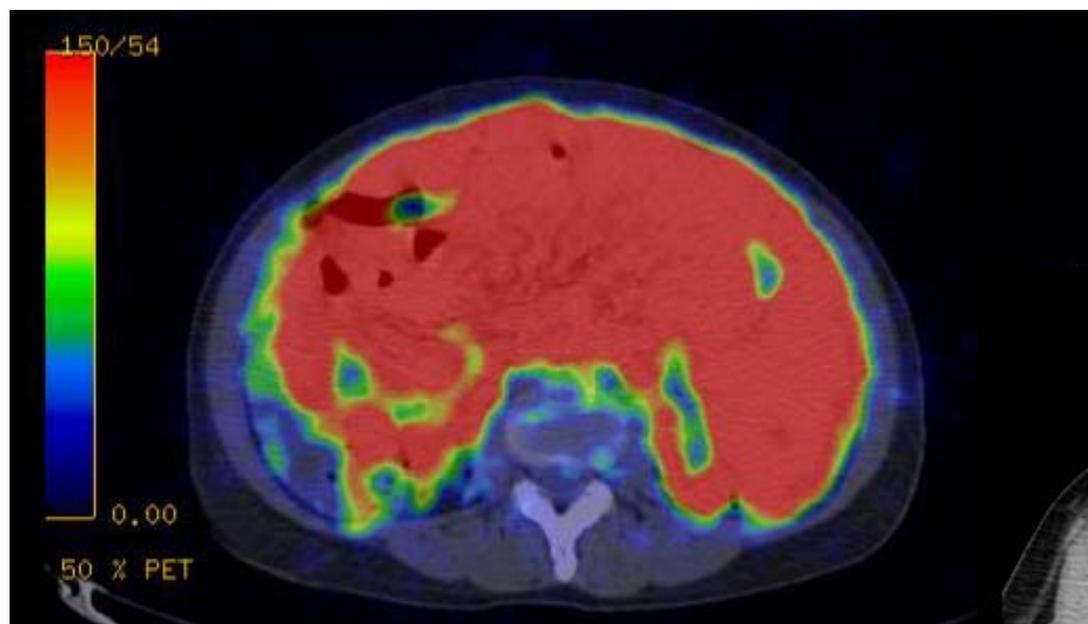
B細胞リンパ腫(亜型は診断できず)

原発性浸出液リンパ腫(PEL)

- ・ 体腔内の浸出液にのみ腫瘍細胞を認める稀なB細胞性リンパ腫。
- ・ AIDSに好発するが、臓器移植後や明らかな免疫不全のない高齢者にも認められる。HHV-8の感染が認められることが多く、腫瘍化と密接な関連が指摘されている。
- ・ 一般的に予後は不良であるが、多様性がみられる。

婦人科より

51歳女性 腹部膨満



バーキットリンパ腫

子宮・卵巣リンパ腫

- ・ 悪性リンパ腫が経過中に子宮または卵巣に浸潤することは稀ではないが、原発するものは稀である。
- ・ 卵巣に原発するものは節外性リンパ腫の0.14%、子宮に原発するものは節外性リンパ腫の0.5%と報告されている。
- ・ DLBCLまたはバーキットリンパ腫が多い。

泌尿器科より

77歳男性:陰嚢腫大



DLBCL

精巣リンパ腫

- ・ 非ホジキンリンパ腫の1～2%、節外性リンパ腫の4%を占める。精巣腫瘍の1～9%に過ぎない。
- ・ 多くがDLBCLである。
- ・ 遠隔進展・再発が多いため十分な全身的化学療法が必要である。対側精巣再発と中枢神経系再発が多いことが知られており、多剤併用化学療法に加えて中枢神経系再発予防治療と対側精巣への放射線療法組み合わせた治療が推奨されている。

整形外科より

68歳男性:右膝痛(右大腿骨病的骨折)



DLBCL

骨リンパ腫

- ・ 悪性リンパ腫が経過中に骨に浸潤することは稀ではないが、骨に原発することは稀であり、全悪性リンパ腫の1%以下とされる。また、全骨腫瘍の5%以下と推定されている。
- ・ 多くはDLBCLである。
- ・ 治療としては、化学療法と局所放射線療法の併用が主流である。

注意すべき症例

症例1

【患者】66歳、男性

【主訴】記憶障害、両下肢脱力、排尿障害

【現病歴】

X-1年10月3日夕方から4時間位の記憶がなかった。翌日A病院にて頭部MRIを施行し、多発脳梗塞を指摘され、抗血小板薬内服で経過観察となった。以降は特に問題なく経過していた。

12月17日頃からイライラしたり、食欲低下があった。

12月18日、人の名前が思い出せない、パソコンをうまく使えないなどがあった。

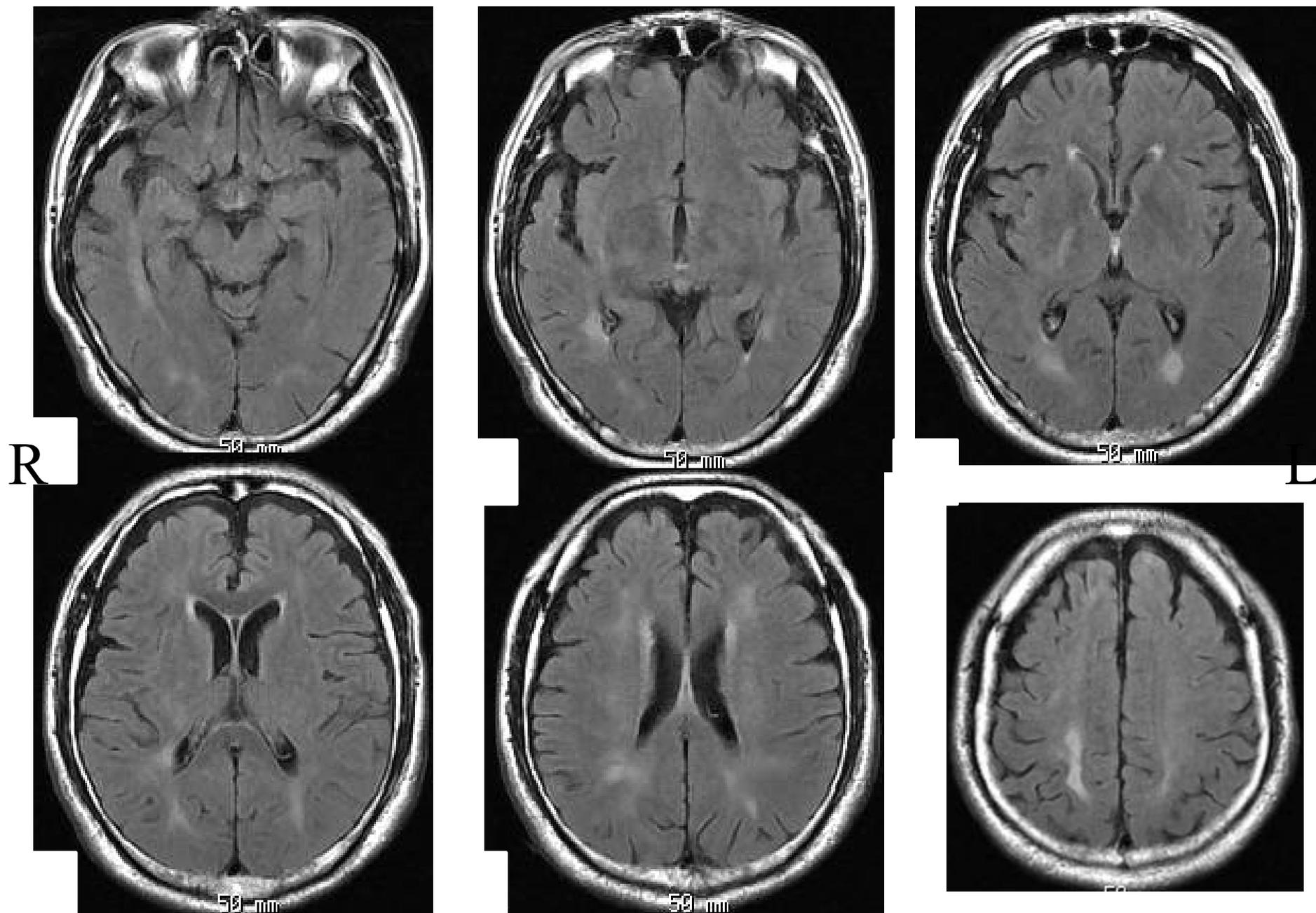
12月22日、右足が動かしにくくなり、B病院で頭部MRIを再検したが、10月と変化なく経過観察となった。

X年1月1日頃から両下肢の脱力が急速に進行し、1月4日には起立不能となり、1月5日に当院神経内科を初診し、入院した。

入院時検査所見

CBC		ALP	237	IU/L	IgG	2429 mg/dl
WBC	4300 /mm ³	γ-GTP	80	IU/L	IgM	95 mg/dl
RBC	461 × 10 ⁴ /mm ³	TP	8.0	g/dl	IgA	323 mg/dl
Hb	14.3 g/dl	Alb	3.5	g/dl	CRP	1.85 mg/dl
PLT	9.6 × 10⁴ /mm ³	BUN	11	mg/dl		
凝固系		Cr	0.67	mg/dl		
PT-INR	1.06	Na	138.4	mEq/l	髄液検査	
APTT	32.3 sec	K	4.3	mEq/l	初压	170 mmH ₂ O
Fbg	468 mg/dl	Cl	105.1	mEq/l	無色透明	
FDP	3.4 μg/ml	Ca	9.2	mg/ml	蛋白	121 mg/dl
D-dimer	1.4 mg/ml	TG	135	mg/ml	糖	40 mg/dl
生化学		空腹時血糖	96	mg/ml	細胞数	4 /μl
T-Bil	0.7 mg/dl	HbA1c	5.0	%	多核球	2 /μl
AST	32 IU/L	TSH	0.563	μIU/ml	单核球	2 /μl
ALT	25 IU/L	FT3	1.54	pg/ml		
LDH	664 IU/L	FT4	0.997	ng/ml		
CK	57 IU/L					

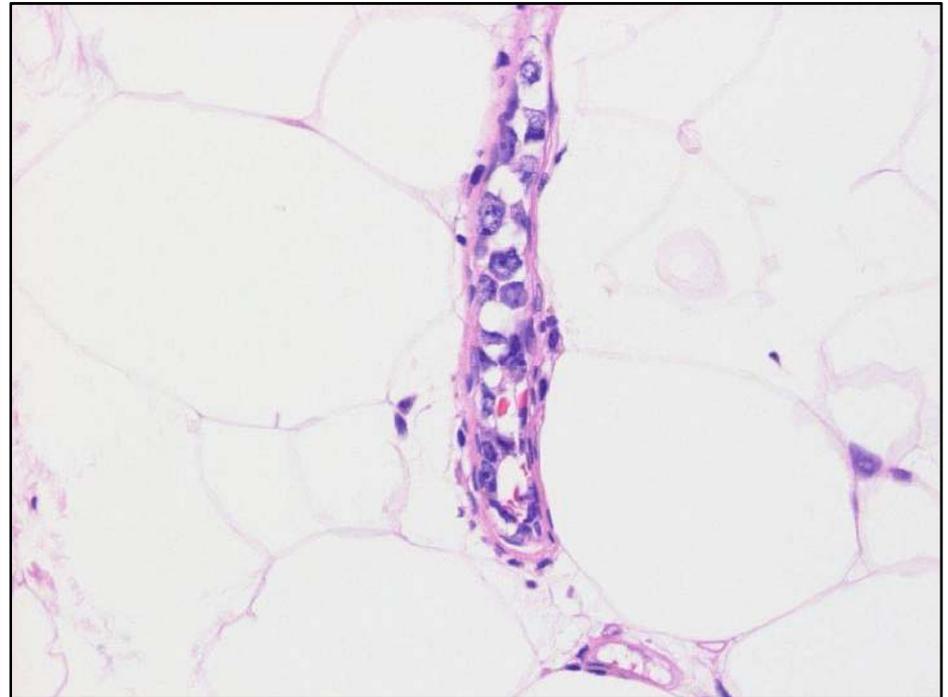
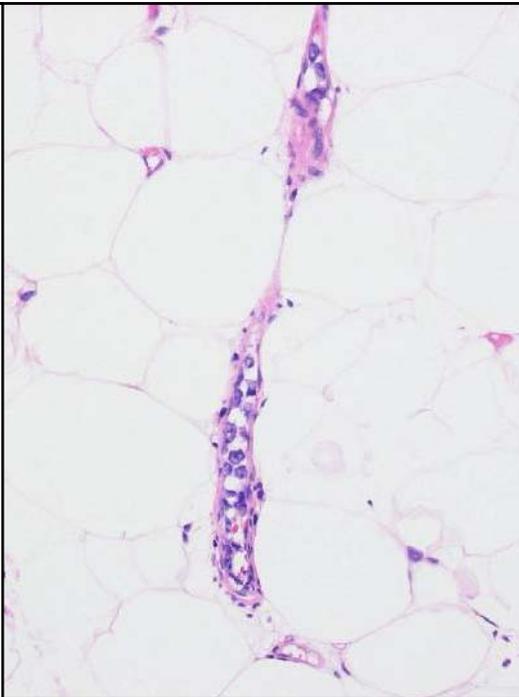
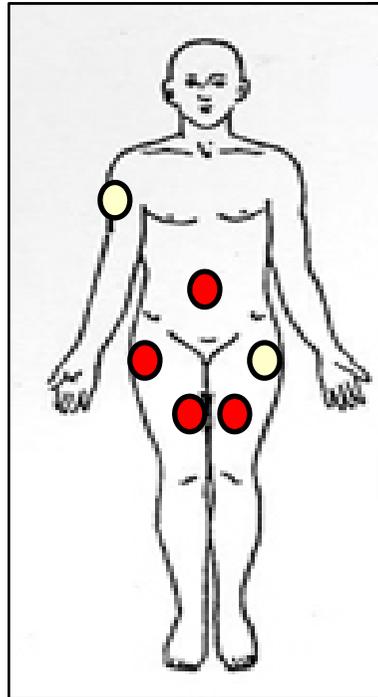
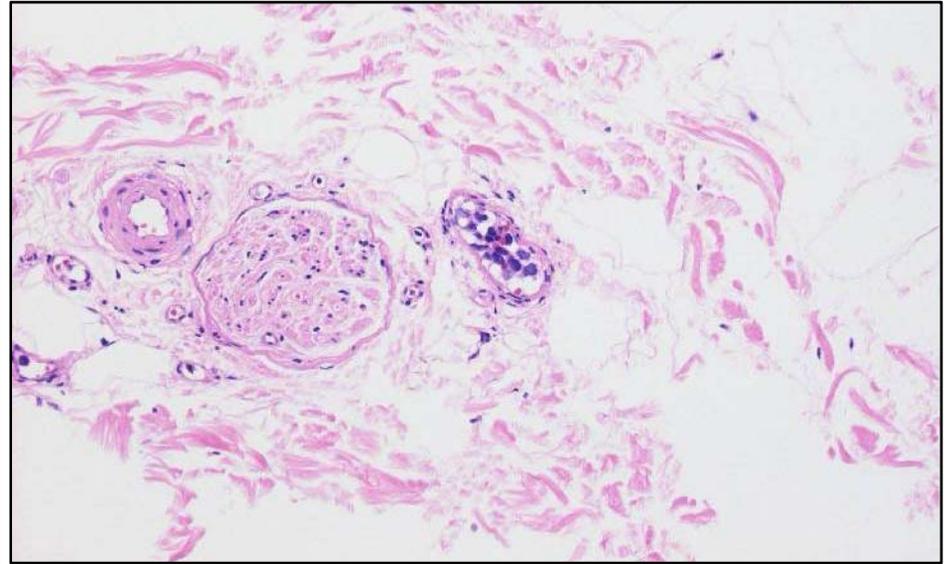
頭部単純MRI FLAIR(入院3日目)



血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma)

- ・ 腫瘍細胞が全身の細小血管内で選択的に増殖し、腫瘍形成を認めない。
- ・ 多彩な臨床病態（発熱・神経症状など）を呈し、臨床的にその可能性を疑うことが適切な診断と治療の第一歩である。（現在でも生前診断は80%にとどまる。）
- ・ 診断に関してランダム皮膚生検の有用性が報告されている。

ランダム皮膚生検



症例2

【患者】 63歳, 男性

【主訴】発熱・リンパ節腫大

【家族歴】母: RA

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】X-18年, 多関節の疼痛・腫脹が出現し, 関節リウマチと診断された。X-6年からメトレキサート(MTX) を使用開始した。X-3年、CTで頸部・腋窩・腹腔内に多数のリンパ節腫大を指摘されたが経過観察となり、X-2年1月からエタネルセプト(ETN)を併用した。X-1年12月より、発熱が時々出現していた。X年3月、感染巣検索のためCT施行し、著明な全身性リンパ節腫大を認めたため、悪性リンパ腫疑いにて当科紹介となった。

頸部リンパ節生検→ホジキンリンパ腫と診断

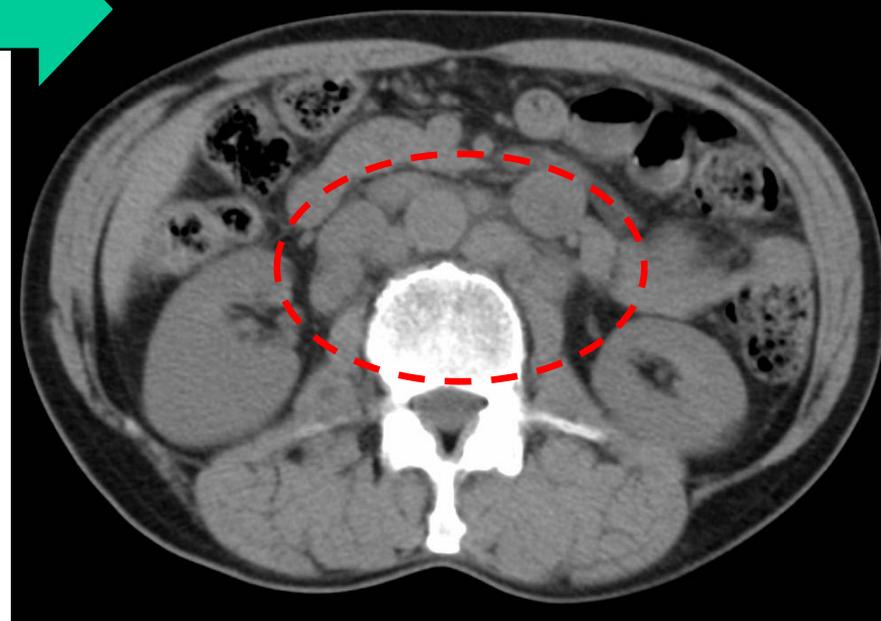
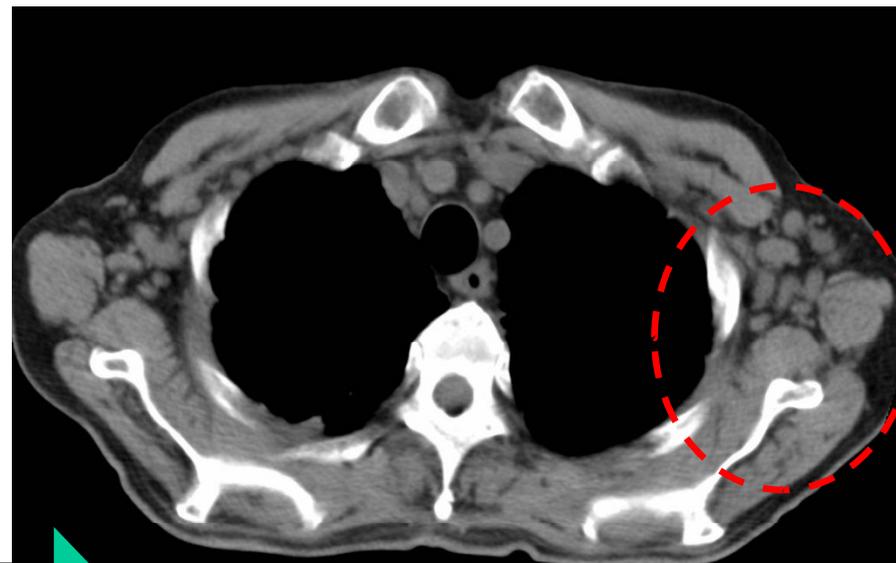
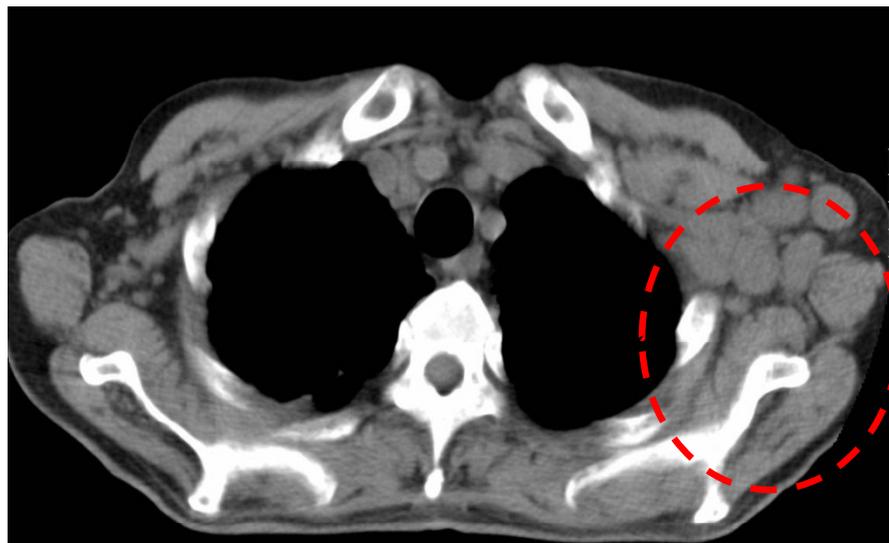
免疫不全症関連リンパ増殖性疾患

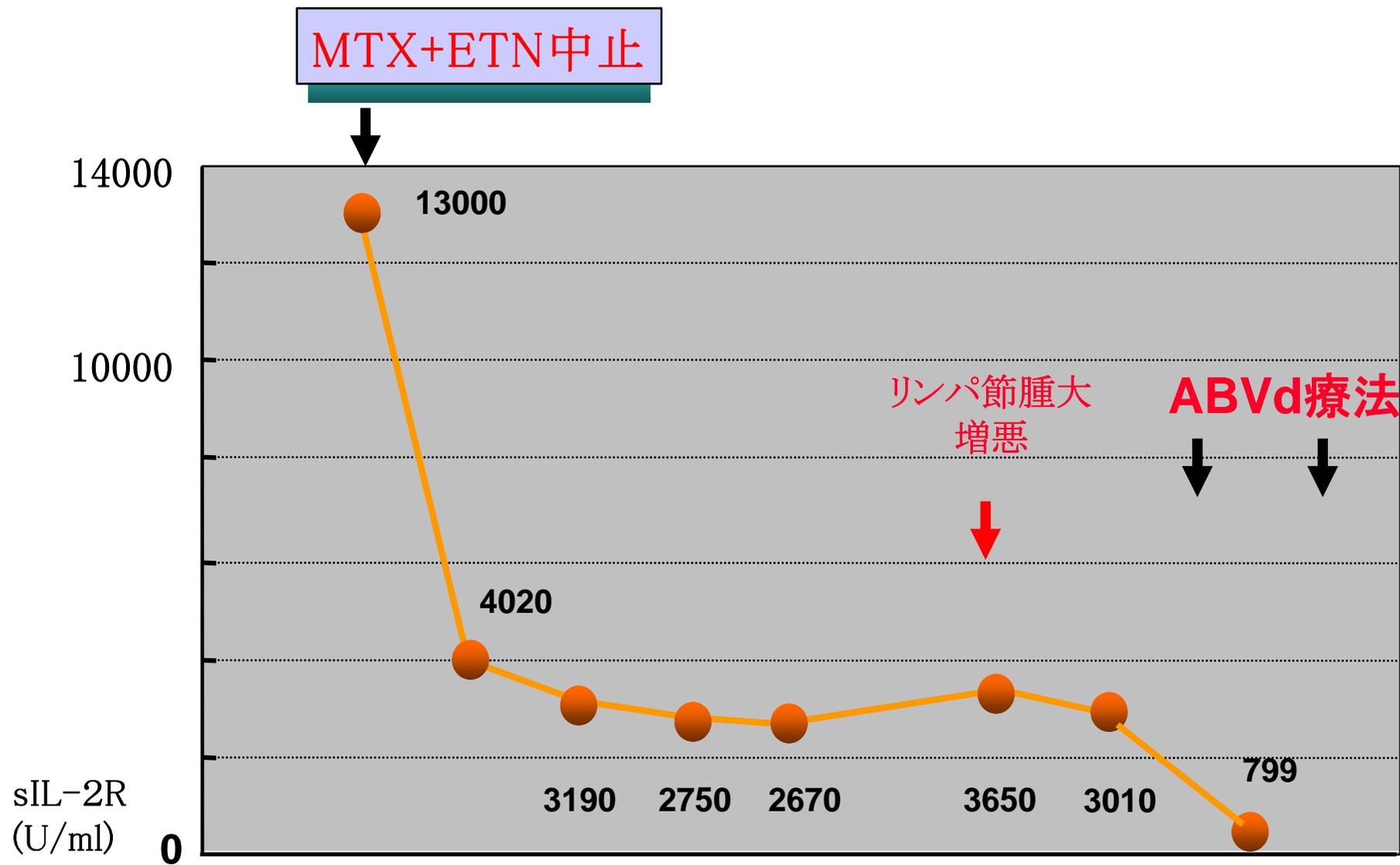
- ・ 自己免疫疾患治療のためにMTXなどの免疫抑制薬を投与された症例に発生したリンパ腫（リンパ腫のタイプはさまざま）。
- ・ もともと自己免疫疾患患者に悪性リンパ腫の発生率が高いことは知られていたが、投薬を中止することで疾患の自然消退もみられ、医原性疾患の1つと認識されてきた。
- ・ EBウイルスの関与している症例がある。

初診時CT (day1)

MTX+ETN中止

2回目 (day57)





症例3

【患者】68才、男性

【主訴】両手指のしびれ、疼痛

【既往歴】糖尿病、脂質異常症、帯状疱疹

【現病歴】糖尿病等にて近医通院中、両手指のしびれ疼痛が出現。末梢循環障害を疑われ、当院心臓血管外科を紹介受診した。初診時血液検査にてMCHC異常高値等を認め、寒冷凝集素の影響が示唆されたため精査目的に当科受診した。

【紹介時身体所見】発熱なし、口腔内異常なし、心音・呼吸音異常なし、表在リンパ節触知せず

血液検査所見

AST 28 IU/L
ALT 6 IU/L
LDH 791 IU/L
CK 112 IU/L
BUN 23 mg/dl
Cr 1.05 mg/dl
CRP 1.754mg/dl

WBC $4.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$
RBC $141 \times 10^4 / \mu\text{l}$
Hgb 8.5g/dl
Hct 14.6%
MCV 103.5 fl
MCH 60.3pg
MCHC 58.2g/dl
Plt $22.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$

37°C30分加温

RBC $240 \times 10^4 / \mu\text{l}$
Hgb 8.6g/dl
Hct 24.2%
MCV 100.8 fl
MCH 35.8pg
MCHC 35.5g/dl

Ret 実数 $11.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$

T-bil 1.6 mg/dl

D-bil 0.6 mg/dl

ハプトグロビン <10 mg/dl

抗核抗体 40倍未満

CH50 30.2

寒冷凝集反応 65536倍

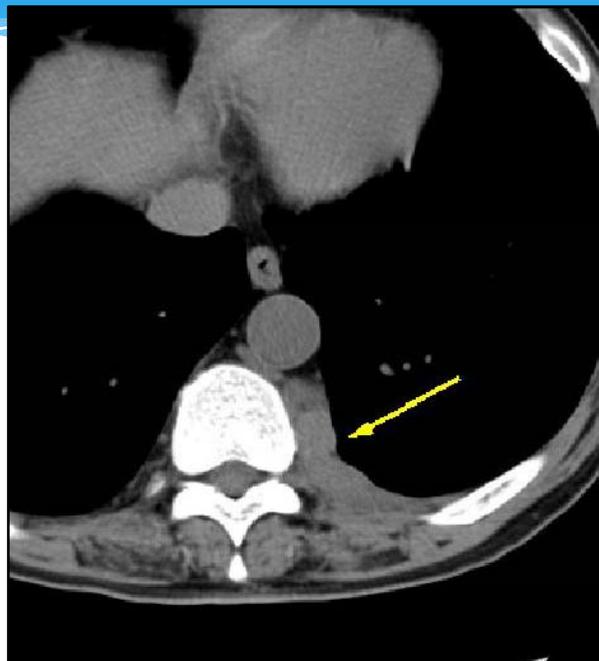
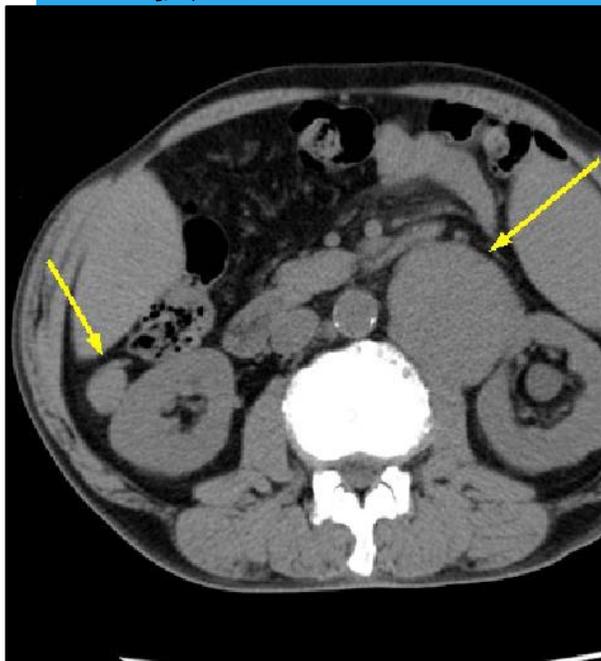
クームス試験 抗I抗体

寒冷凝集素症

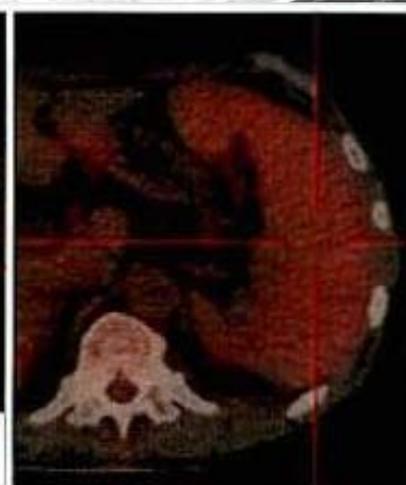
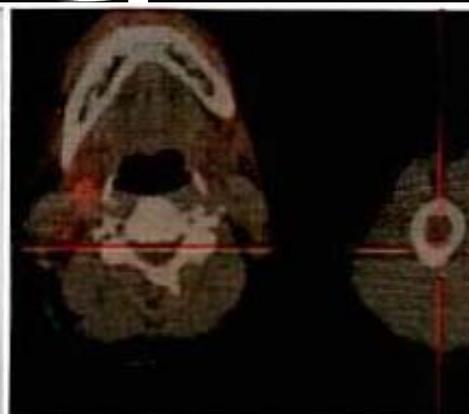
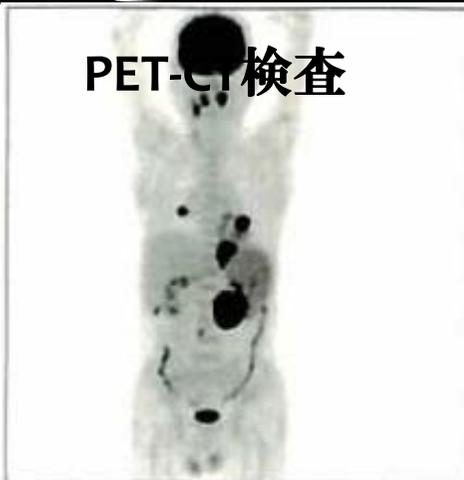
- ・ 赤血球の I または i 抗原に対する IgM 抗体 (寒冷凝集素) が産生され、補体が結合・活性化して溶血を起こす。寒冷暴露後のレイノー症状および急激な貧血の進行を見る。
- ・ マイコプラズマ感染、EBウイルス感染、**リンパ系腫瘍**などに続発することがある。

CT検査

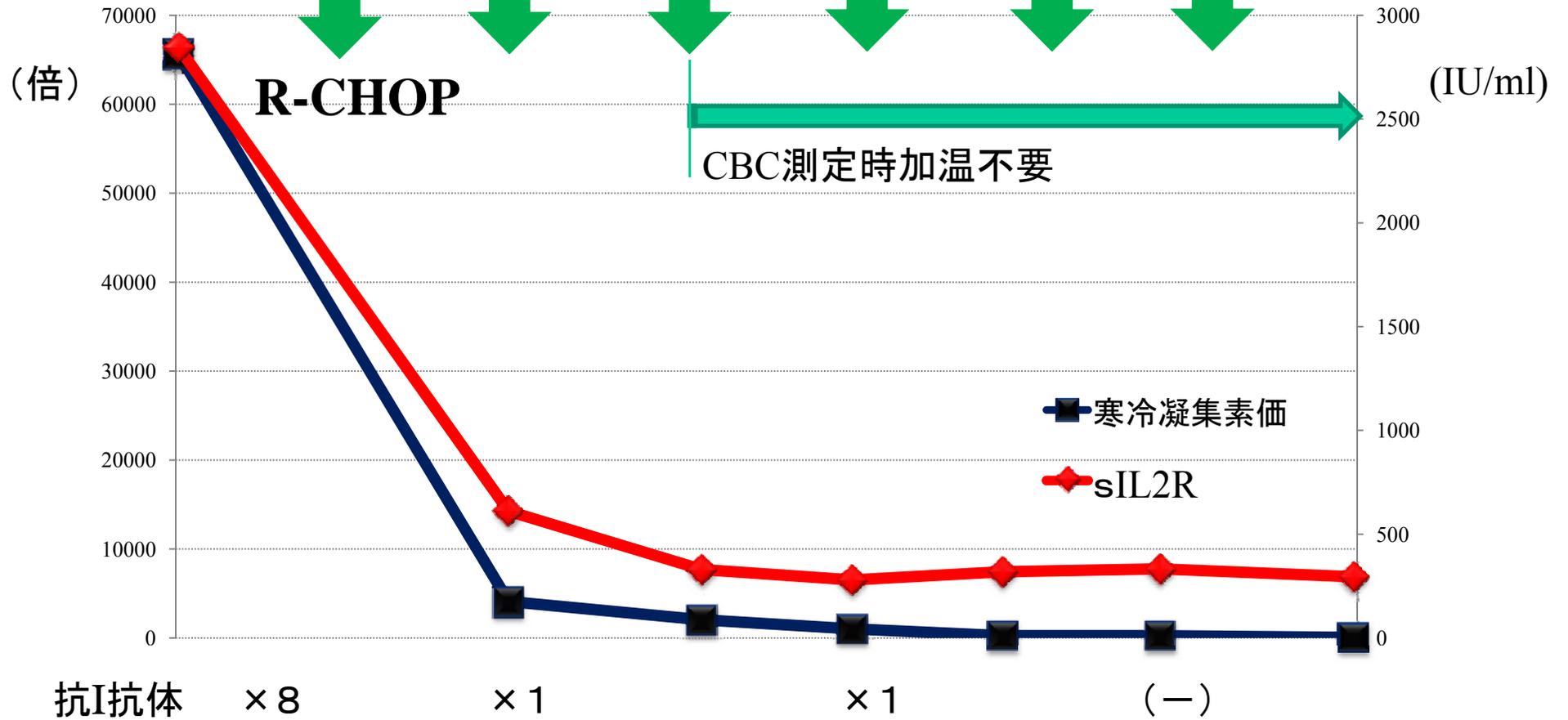
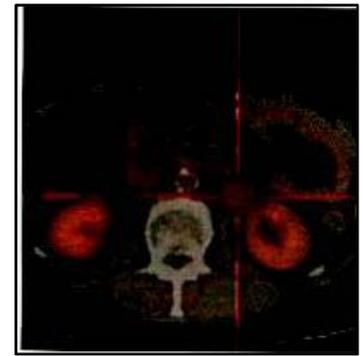
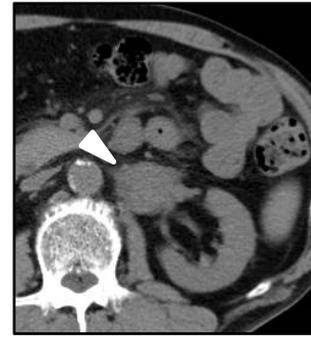
画像所見



PET-CT検査



気管支鏡下リンパ節(針)生検
→DLBCLと診断



悪性リンパ腫 本日のまとめ

- 造血器腫瘍の中でもっとも罹患数の多い疾患である。リンパ節病変を伴わずにさまざまな部位に病変をきたすことが少なくない。また、症状が多岐にわたり、全ての診療科で遭遇する機会がある。
- 疾患単位や病変に関する正確な診断に基づき、適切な治療を選択する必要がある。
- 各科・各医療機関の連携が重要である。